

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Finlee 10 mg tablete za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 10 mg dabrafeniba u obliku dabrafenibmesilata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži <0,00078 mg benzilnog alkohola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za oralnu suspenziju.

Bijela do blago žuta, okrugla, bikonveksna tableta od 6 mm s otisnutim "D" s jedne i "NVR" s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Gliom niskog stupnja

Finlee u kombinaciji s trametinibom je indiciran za liječenje pedijatrijskih bolesnika dobi od 1 godine i starijih sa gliomom niskog stupnja (engl. *low-grade glioma*, LGG) s BRAF V600E mutacijom koji zahtijeva sistemsko liječenje.

Gliom visokog stupnja

Finlee u kombinaciji s trametinibom je indiciran za liječenje pedijatrijskih bolesnika dobi od 1 godine i starijih sa gliomom visokog stupnja (engl. *high-grade glioma*, HGG) s BRAF V600E mutacijom koji su primili najmanje jedno prethodno liječenje zračenjem i/ili kemoterapijom.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Finlee treba započeti i nadzirati kvalificirani liječnik koji ima iskustva s primjenom protutumorskih lijekova.

Prije uzimanja lijeka Finlee, bolesnici moraju imati BRAF V600E mutaciju potvrđenu *in vitro* dijagnostičkim (IVD) medicinskim proizvodom označenim CE oznakom i odgovarajuće predviđene namjene. Ako IVD sa CE oznakom nije dostupan, potvrdu BRAF V600E mutacije treba procijeniti drugim validiranim testom.

Finlee se primjenjuje u kombinaciji s trametinib praškom za oralnu otopinu. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za doziranje trametinib praška za oralnu otopinu.

Finlee se ne smije zamjenjivati s drugim formulacijama dabrafeniba jer bioekvivalencija nije dokazana (vidjeti dio 5.2).

Doziranje

Preporučena doza lijeka Finlee koja se primjenjuje dvaput dnevno je određena prema tjelesnoj težini (Tablica 1).

Tablica 1 Režim doziranja prema tjelesnoj težini

Tjelesna težina*	Preporučena doza (mg dabrafeniba) dvaput dnevno	Preporučena doza (broj tableta od 10 mg) dvaput dnevno
8 do 9 kg	20 mg	2
10 do 13 kg	30 mg	3
14 do 17 kg	40 mg	4
18 do 21 kg	50 mg	5
22 do 25 kg	60 mg	6
26 do 29 kg	70 mg	7
30 do 33 kg	80 mg	8
34 do 37 kg	90 mg	9
38 do 41 kg	100 mg	10
42 do 45 kg	110 mg	11
46 do 50 kg	130 mg	13
≥51 kg	150 mg	15

*Zaokružite tjelesnu težinu na najbližu vrijednost kg, po potrebi.
Preporučena doza za bolesnika tjelesne težine manje od 8 kg nije ustanovljena.
Pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib prašak za oralnu otopinu, „Doziranje” i „Način primjene”, za upute o doziranju za liječenje trametinibom u kombinaciji s lijekom Finlee.

Trajanje liječenja

Liječenje lijekom Finlee se treba provoditi do progresije bolesti ili do razvoja neprihvatljive toksičnosti. Podaci o bolesnicima starijim od 18 godina koji imaju gliom su ograničeni, stoga bi se nastavak liječenja u odrasloj dobi trebao temeljiti na koristima i rizicima za pojedinog bolesnika prema procjeni liječnika.

Propuštene ili odgođene doze

Ako se propusti doza lijeka Finlee, smije se uzeti samo ako je do sljedeće planirane doze ostalo više od 6 sati. Ako dođe do povraćanja nakon uzimanja lijeka Finlee, ne smije se primijeniti dodatnu dozu, već sljedeću dozu treba uzeti u sljedeće planirano vrijeme.

Prilagođavanje doze

Zbog nuspojava će možda biti potrebno smanjiti dozu, privremeno prekinuti liječenje ili trajno prekinuti liječenje (vidjeti tablice 2 i 3).

Ako se pojave toksičnosti povezane s terapijom, i za dabrafenib i za trametinib potrebno je istovremeno smanjiti dozu, privremeno je prekinuti ili trajno obustaviti. Iznimke u kojima su prilagodbe doze potrebne za samo jednu od dviju terapija navedene su u nastavku za uveitis, zloćudne bolesti pozitivne na RAS mutaciju koje ne zahvaćaju kožu (u prvom redu povezano s dabrafenibom), smanjenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF), okluziju mrežnične vene (engl. *retinal vein occlusion*, RVO), odvajanje pigmentnog epitela mrežnice (engl. *retinal pigment epithelial detachment*, RPED) i intersticijsku bolest pluća (IBP)/pneumonitis (u prvom redu povezano s trametinibom).

Prilagođavanje doze ili privremeni prekid terapije ne preporučuju se kod nuspojava u obliku kožnih zloćudnih bolesti (vidjeti dio 4.4).

Tablica 2 Raspored prilagodbe doze prema stupnju bilo koje nuspojave (isključujući pireksiju)

Stupanj (CTCAE)*	Preporučene prilagodbe doze dabrafeniba
Stupanj 1 ili stupanj 2 (podnošljiv)	Nastaviti s liječenjem i pratiti sukladno kliničkoj indikaciji.
Stupanj 2 (nepodnošljiv) ili stupanj 3	Prekinuti s terapijom dok razina toksičnosti ne bude 0. ili 1. stupnja, te pri nastavljanju terapije dozu smanjiti za jednu razinu. Vidjeti tablicu 3 za uputu o prilagodbi doze.
Stupanj 4	Trajno obustaviti, ili prekinuti terapiju dok se ne postigne 0. ili 1. stupanj, a zatim nastaviti terapiju dozom smanjenom za jednu razinu. Vidjeti tablicu 3 za uputu o prilagodbi doze.

* Intenzitet kliničkih nuspojava procjenjivan prema zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*)

Tablica 3 Preporučene prilagodbe doze kod nuspojava

Tjelesna težina	Preporučena doza (mg dabrafeniba) dvaput dnevno	Smanjena doza (broj tableta od 10 mg tableta dvaput dnevno)		
		Prva razina smanjenja	Druga razina smanjenja	Treća razina smanjenja
8 do 9 kg	20 mg	1	NP	NP
10 do 13 kg	30 mg	2	1	NP
14 do 17 kg	40 mg	3	2	1
18 do 21 kg	50 mg	3	2	1
22 do 25 kg	60 mg	4	3	2
26 do 29 kg	70 mg	5	4	2
30 do 33 kg	80 mg	5	4	3
34 do 37 kg	90 mg	6	5	3
38 do 41 kg	100 mg	7	5	3
42 do 45 kg	110 mg	7	6	4
46 do 50 kg	130 mg	9	7	4
≥51 kg	150 mg	10	8	5

NP=nije primjenjivo
Trajno prekinuti uzimanje lijeka Finlee ako se ne podnosi 10 mg dvaput dnevno ili maksimalno 3 smanjenja doze.

Ako se nuspojave bolesnika uspješno liječe, može se razmotriti povećanje doze prema istim koracima za doziranje kao i kod smanjenja. Doza dabrafeniba ne smije biti viša od preporučene doze navedene u tablici 1.

Prilagodavanje doze za odabrane nuspojave

Pireksija

U slučaju porasta tjelesne temperature bolesnika na $\geq 38^{\circ}\text{C}$, potrebno je privremeno prekinuti terapiju dabrafenibom i trametinibom. U slučaju recidiva, terapija se također može privremeno prekinuti kod prvog simptoma pireksije. Potrebno je započeti terapiju antipireticima kao što je ibuprofen ili paracetamol. Potrebno je razmotriti primjenu oralnih kortikosteroida u slučajevima u kojima su antipiretici nedovoljni. Bolesnike je potrebno procijeniti radi znakova i simptoma infekcije i ako je potrebno liječiti u skladu s lokalnom praksom (vidjeti dio 4.4). Potrebno je ponovno započeti primjenu ako je bolesnik bez simptoma barem 24 sata, ili (1) s istom razinom doze, ili (2) u dozi smanjenoj za jednu razinu ako je pireksija rekurentna i/ili je praćena drugim teškim simptomima uključujući dehidraciju, hipotenziju ili zatajenje bubrega.

Iznimke u prilagođavanju doze (kada se smanjuje doza samo jedne od dviju terapija) za odabrane nuspojave

Uveitis

Nisu potrebne prilagodbe doze zbog uveitisa dokle god se upala oka može kontrolirati učinkovitim lokalnim terapijama. Ako uveitis ne reagira na lokalnu terapiju za oko, potrebno je uskratiti dabrafenib dok se upala oka ne riješi te zatim ponovno uvesti dabrafenib u dozi smanjenoj za jednu razinu. Nije potrebna prilagodba doze trametiniba kada se uzima u kombinaciji s dabrafenibom (vidjeti dio 4.4).

Zloćudne bolesti pozitivne na RAS mutaciju koje ne zahvaćaju kožu

Moraju se razmotriti koristi i rizici prije nastavka liječenja dabrafenibom u bolesnika sa zloćudnom bolešću s RAS mutacijom koja nije zahvatila kožu. Nije potrebna prilagodba doze trametiniba kada se uzima u kombinaciji s dabrafenibom (vidjeti dio 4.4).

Smanjenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke (LVEF)/disfunkcija lijeve klijetke

Ako se pojavi apsolutno smanjenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) za >10% u odnosu na početnu vrijednost te je vrijednost ejekcijske frakcije ispod donje granice normale (DGN) za određenu ustanovu, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib prašak za oralnu otopinu (dio 4.2) za upute za prilagodbu doze trametiniba. Nije potrebna prilagodba doze dabrafeniba kada se uzima u kombinaciji s trametinibom (vidjeti dio 4.4).

Okluzija mrežnične vene (RVO) i odvajanje pigmentnog epitela mrežnice (RPED)

Ako bolesnici u bilo kojem trenutku tijekom kombinirane terapije dabrafenibom i trametinibom prijave novonastale vidne smetnje poput slabljenja centralnoga vida, zamagljenja vida ili gubitka vida, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib prašak za oralnu otopinu (dio 4.2) za prilagodbe doze trametiniba. Nije potrebna prilagodba doze dabrafeniba kada se uzima u kombinaciji s trametinibom u bolesnika s potvrđenom dijagnozom okluzije mrežnične vene (engl. *retinal vein occlusion*, RVO) ili odvajanja pigmentnog epitela mrežnice (engl. *retinal pigment epithelial detachment*, RPED).

Intersticijska bolest pluća (IBP)/pneumonitis

U bolesnika liječenih dabrafenibom u kombinaciji s trametinibom u kojih se sumnja na IBP ili pneumonitis, uključujući bolesnike u kojih se pojave novi ili progrediraju postojeći plućni simptomi i nalazi uključujući kašalj, dispneju, hipoksiju, pleuralni izljev ili infiltrate, sve dok se ne provedu kliničke pretrage, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib prašak za oralnu otopinu (dio 4.2) za uputu za prilagodbe doze trametiniba. Nije potrebna prilagodba doze dabrafeniba kada se uzima u kombinaciji s trametinibom za slučajeve IBP-a ili pneumonitisa.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze. Ne postoje klinički podaci za bolesnike s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre te se moguća potreba za prilagodbom doze ne može utvrditi (vidjeti dio 5.2). Primarni putevi eliminacije dabrafeniba i njegovih metabolita su jetreni metabolizam i izlučivanje putem žuči, pa bolesnici s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre mogu imati povećanu izloženost lijeku. Potreban je oprez pri uporabi dabrafeniba u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doze. Ne postoje klinički podaci za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega te se moguća potreba za prilagodbom doze ne može utvrditi (vidjeti dio 5.2). Potreban je oprez pri uporabi dabrafeniba u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kombinirane terapije dabrafenibom i trametinibom u djece dobi ispod 1 godine nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Ispitivanja provedena na juvenilnim životinjama pokazala su učinke dabrafeniba koji nisu zamijećeni kod odraslih životinja (vidjeti dio 5.3). Dugoročniji podaci o sigurnosti u pedijatrijskih bolesnika su trenutno ograničeni.

Način primjene

Finlee je namijenjen za peroralnu primjenu.

Finlee se mora uzeti bez hrane, najmanje jedan sat prije ili barem 2 sata nakon obroka (vidjeti dio 5.2). Majčino mlijeko i/ili dječja hrana može se dati na zahtjev ukoliko bolesnik ne može tolerirati stanje posta.

Preporučuje se uzimati dozu lijeka Finlee svakoga dana u približno isto vrijeme, s razmakom od približno 12 sati između doza. Trametinib se treba uzimati jedanput na dan u isto vrijeme svakoga dana, bilo s jutarnjom ili s večernjom dozom lijeka Finlee.

Ako bolesnik ne može gutati i ima nazogastričnu sondu *in situ*, suspenzija tableta Finlee može se primijeniti putem sonde.

Upute za pripremu i primjenu su navedene u dijelu 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Finlee tablete za oralnu suspenziju su namijenjene za primjenu u kombinaciji s trametinib praškom za oralnu otopinu jer su ograničeni podaci o djelotvornosti monoterapije dabrafenibom i monoterapije trametinibom kod glioma pozitivnih na BRAF V600 mutaciju. Kada se daje trametinib prašak za oralnu otopinu, mora se pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib prije započinjanja liječenja. Za dodatne informacije o upozorenjima i mjerama opreza povezanim s liječenjem trametinibom, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib prašak za oralnu otopinu.

Testiranje na BRAF V600E

Djelotvornost i sigurnost dabrafeniba nisu ustanovljene u bolesnika s gliomom divljeg tipa BRAF gena. Dabrafenib se ne smije koristiti u bolesnika s gliomom divljeg tipa BRAF gena (vidjeti dio 5.1).

Nove zloćudne bolesti

Nove zloćudne bolesti, kožne i koje ne zahvaćaju kožu, mogu se pojaviti kada se dabrafenib primjenjuje u kombinaciji s trametinibom.

Kožne zloćudne bolesti

Kožne zloćudne bolesti kao planocelularni karcinom kože (engl. *cutaneous squamous cell carcinoma*, cuSCC) uključujući keratoakantom i novi primarni melanom su zabilježeni u odraslih bolesnika liječenih dabrafenibom u kombinaciji s trametinibom (vidjeti dio 4.8). Prije započinjanja terapije dabrafenibom preporučuje se učiniti pregled kože, a tijekom liječenja kao i tijekom razdoblja do šest mjeseci nakon završetka liječenja preporučuju se redoviti mjesečni pregledi. Praćenje nakon prekidanja terapije dabrafenibom treba nastaviti tijekom 6 mjeseci ili do započinjanja terapije drugim protutumorskim lijekom.

Sumnjive kožne lezije moraju se zbrinuti kožnom ekscizijom te ne zahtijevaju prilagođavanje doze. Bolesnike je potrebno savjetovati da obavijeste svog liječnika odmah o pojavi novih lezija.

Zloćudne bolesti koje ne zahvaćaju kožu

In vitro ispitivanja su pokazala paradoksalnu aktivaciju signalnog puta mitogenom aktivirane protein kinaze (MAP kinaza) u staničnim linijama divljeg BRAF tipa s RAS mutacijama nakon izlaganja BRAF inhibitorima. Izlaganje dabrafenibu kada su prisutne RAS mutacije može dovesti do povećanog rizika od razvoja zloćudnih bolesti koje ne zahvaćaju kožu (vidjeti dio 4.8). Razvoj zloćudnih bolesti povezanih s RAS-om prijavljen je u kliničkim ispitivanjima u odraslih i uz primjenu drugog BRAF inhibitora (kronična mijelomonocitna leukemija i planocelularni karcinom glave i vrata koji nije zahvatio kožu), kao i uz primjenu dabrafeniba u monoterapiji (adenokarcinom gušterače, adenokarcinom žučovoda), te dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom (kolorektalni rak, rak gušterače).

Potrebno je pažljivo procijeniti koristi i rizike prije primjene dabrafeniba u bolesnika s rakom povezanim s RAS mutacijama u anamnezi ili postojećim karcinomom. Bolesnike treba pregledati na već postojeće okultne zloćudne bolesti.

Nakon prekida primjene dabrafeniba, potrebno je nastaviti s praćenjem sekundarnih/rekurentnih zloćudnih bolesti koje ne zahvaćaju kožu u razdoblju do 6 mjeseci ili do početka druge protutumorske terapije. Patološki nalazi se moraju zbrinuti u skladu s važećim kliničkim smjernicama.

Krvarenje

Događaji krvarenja su bili zabilježeni u odraslih i pedijatrijskih bolesnika koji su uzimali dabrafenib u kombinaciji s trametinibom (vidjeti dio 4.8). Veliki događaji krvarenja i krvarenja sa smrtnim ishodom su se pojavila u odraslih bolesnika koji su uzimali dabrafenib u kombinaciji s trametinibom. Potencijal za te događaje u bolesnika s niskom razinom trombocita ($<75\ 000/\text{mm}^3$) nije utvrđen budući da su takvi bolesnici bili isključeni iz kliničkih ispitivanja. Rizik od krvarenja može biti povećan uz istodobnu primjenu antitrombocitne ili antikoagulacijske terapije. Nastupi li krvarenje, bolesnike se mora liječiti sukladno kliničkoj slici.

Oštećenje vida

Oftalmološke reakcije, uključujući uveitis i iridociklitis, su bile zabilježene u pedijatrijskih bolesnika koji su uzimali dabrafenib u kombinaciji s trametinibom (vidjeti dio 4.8), u nekim slučajevima s vremenskim odmakom od nekoliko mjeseci. U kliničkim ispitivanjima, u odraslih bolesnika liječenih dabrafenibom zabilježene su oftalmološke reakcije koje uključuju uveitis, iridociklitis i iritis. Tijekom terapije bolesnike treba rutinski pratiti zbog znakova i simptoma povezanih s vidom (poput promjena vida, fotofobije i boli u očima).

Nije potrebna prilagodba doze sve dok učinkovita lokalna terapija može kontrolirati upalu oka. Ako uveitis ne reagira na lokalnu okularnu terapiju, treba prekinuti primjenu dabrafeniba do povlačenja upale oka i tada ponovno započeti primjenu dabrafeniba u dozi smanjenoj za jednu razinu. Nije potrebna prilagodba doze trametiniba kada se uzima u kombinaciji s dabrafenibom nakon dijagnosticiranja uveitisa.

Moguća je pojava RPED-a i RVO-a u kombinaciji dabrafeniba s trametinibom. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib prašak za oralnu otopinu (dio 4.4).

Nije potrebna prilagodba doze dabrafeniba kada se uzima u kombinaciji s trametinibom nakon dijagnosticiranja RVO-a ili RPED-a.

Pireksija

Vrućica je zabilježena u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u kliničkim ispitivanjima s dabrafenibom (vidjeti dio 4.8). Događaji ozbiljne neinfektivne vrućice su bili definirani kao vrućica praćena jakom tresavicom, dehidracijom, hipotenzijom i/ili akutnom bubrežnom insuficijencijom prerrenalnog podrijetla u bolesnika čije su početne vrijednosti bubrežne funkcije bile normalne. U pedijatrijskih bolesnika koji su primali dabrafenib u kombinaciji s trametinibom, medijan vremena do prve pojave pireksije je iznosio 1,3 mjeseca. U odraslih bolesnika s neresektabilnim ili metastatskim melanomom koji su primali dabrafenib u kombinaciji s trametinibom i razvili pireksiju, otprilike polovica prvih pojava pireksija se dogodila unutar prvog mjeseca liječenja i otprilike jedna trećina bolesnika je imala 3 ili više događaja. Bolesnici u kojih se javila ozbiljna neinfektivna vrućica dobro su reagirali na privremeni prekid doziranja i/ili smanjenje doze i suportivnu njegu.

Liječenje dabrafenibom i trametinibom je potrebno privremeno prekinuti u slučaju porasta tjelesne temperature bolesnika na $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (vidjeti dio 5.1). U slučaju recidiva, terapija se također može privremeno prekinuti kod prvog simptoma pireksije. Potrebno je započeti terapiju antipireticima kao što je ibuprofen ili paracetamol. Potrebno je razmotriti primjenu oralnih kortikosteroida u slučajevima u kojima su antipiretici nedovoljni. Bolesnike je potrebno procijeniti radi znakova i simptoma infekcije. Nakon što se vrućica povuče, terapija se može ponovno uvesti. Ako je vrućica povezana s drugim teškim znacima ili simptomima, nakon njenog povlačenja i prema kliničkoj indikaciji, terapija se treba ponovno početi davati u smanjenoj dozi (vidjeti dio 4.2).

Smanjenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke (LVEF)/disfunkcija lijeve klijetke

Prijavljeno je da dabrafenib u kombinaciji s trametinibom smanjuje LVEF i u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika, medijan vremena do prve pojave smanjenja LVEF je bio oko jedan mjesec. U kliničkim je ispitivanjima u odraslih bolesnika medijan vremena do prve pojave disfunkcije lijeve klijetke, zatajenja srca i smanjenja LVEF bio između 2 i 5 mjeseci.

U bolesnika koji su primali dabrafenib u kombinaciji s trametinibom bilo je povremenih prijava akutne, teške disfunkcije lijeve klijetke zbog miokarditisa. Potpuni oporavak je zapažen kod prekida liječenja. Liječnici trebaju obratiti pažnju na mogućnost miokarditisa u bolesnika koji su razvili nove ili im se pogoršavaju postojeći srčani znakovi ili simptomi. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib prašak za oralnu otopinu (dio 4.4) za dodatne informacije. Nije potrebna prilagodba doze dabrafeniba kada se uzima u kombinaciji s trametinibom.

Zatajenje bubrega

Zatajenje bubrega je utvrđeno u $\leq 1\%$ odraslih bolesnika liječenih dabrafenibom u kombinaciji s trametinibom. Primijećeni slučajevi u odraslih bolesnika bili su općenito povezani s pireksijom i dehidracijom, te su dobro reagirali na privremeni prekid doziranja i opće potporne mjere. Granulomatozni nefritis je također prijavljen u odraslih bolesnika. Tijekom liječenja bolesnicima je potrebno redovito kontrolirati kreatinin u serumu. U slučaju porasta serumskog kreatinina, možda će biti potrebno privremeno prekinuti liječenje ako je to klinički indicirano. Dabrafenib nije ispitivan u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (definirana kao kreatinin $>1,5 \times \text{GGN}$), te je stoga potreban oprez u ovakvim slučajevima (vidjeti dio 5.2).

Jetreni događaji

Nuspojave povezane s jetrom prijavljene su u kliničkim ispitivanjima u odraslih i pedijatrijskih bolesnika liječenih kombinacijom dabrafeniba i trametiniba (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se da se bolesnicima nadzire jetrena funkcija svaka četiri tjedna tijekom 6 mjeseci nakon početka liječenja. Nakon toga se nadziranje jetrene funkcije može nastaviti sukladno kliničkoj indikaciji.

Promjene krvnog tlaka

Hipertenzija i hipotenzija su bile prijavljene u bolesnika u kliničkim ispitivanjima dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom (vidjeti dio 4.8). Krvni tlak treba mjeriti na početku i nadzirati tijekom liječenja, s kontrolom hipertenzije uz standardnu terapiju prema potrebi.

Intersticijska bolest pluća (IBP)/pneumonitis

U kliničkim ispitivanjima dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom u odraslih bolesnika prijavljeni su slučajevi pneumonitisa ili IBP-a. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib prašak za oralnu otopinu za dodatne informacije.

Osip

Osip je primijećen u približno 47% pedijatrijskih bolesnika u kliničkim ispitivanjima kada je dabrafenib primijenjen u kombinaciji s trametinibom (vidjeti dio 4.8). Većina tih slučajeva bila je 1. ili 2. stupnja i nije zahtijevala privremeni prekid primjene niti smanjenje doze.

Teške kožne nuspojave

Slučajevi teških kožnih nuspojava (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljeni su tijekom liječenja kombiniranom terapijom dabrafenibom/trametinibom u odraslih bolesnika. Prije započinjanja liječenja, bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome ovih reakcija te ih pažljivo pratiti na pojavu kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na SCAR, potrebno je prekinuti liječenje.

Rabdomioliza

Rabdomioliza je prijavljena u odraslih bolesnika koji su uzimali trametinib u kombinaciji s dabrafenibom. Znakovi ili simptomi rabdomiolize moraju se odgovarajuće klinički procijeniti i liječiti kako je indicirano. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib prašak za oralnu otopinu za dodatne informacije.

Pankreatitis

Pankreatitis je zabilježen u odraslih i pedijatrijskih bolesnika liječenih dabrafenibom u kombinaciji s trametinibom u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Neobjašnjive bolove u abdomenu potrebno je hitno ispitati, a pretrage trebaju uključivati mjerenje amilaze i lipaze u serumu. Nakon epizode pankreatitisa, bolesnike je potrebno pozorno nadzirati pri ponovnom uvođenju liječenja.

Duboka venska tromboza (DVT)/plućna embolija (PE)

Plućna embolija ili duboka venska tromboza mogu se pojaviti. Ako se u bolesnika razviju simptomi plućne embolije ili duboke venske tromboze kao što su nedostatak zraka, bol u prsnoj koži ili oticanje ruke ili noge, moraju odmah zatražiti liječničku pomoć. Potrebno je trajno obustaviti liječenje kod plućne embolije opasne po život.

Poremećaji probavnog sustava

Kolitis i enterokolitis su prijavljeni u pedijatrijskih bolesnika liječenih dabrafenibom u kombinaciji s trametinibom (vidjeti dio 4.8). Kolitis i gastrointestinalna perforacija, uključujući smrtonosni ishod, prijavljeni su u odraslih bolesnika koji su uzimali dabrafenib u kombinaciji s trametinibom. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib prašak za oralnu otopinu za dodatne informacije.

Sarkoidoza

U odraslih bolesnika liječenih dabrafenibom u kombinaciji s trametinibom prijavljeni su slučajevi sarkoidoze, koja uglavnom zahvaća kožu, pluća, oči i limfne čvorove. U većini se slučajeva liječenje dabrafenibom i trametinibom nastavilo. Ako je dijagnosticirana sarkoidoza, potrebno je razmotriti odgovarajuće liječenje.

Žene reproduktivne dobi/Plodnost muškaraca

Prije započinjanja liječenja kod žena reproduktivne dobi potrebno je pružiti odgovarajuće savjete o učinkovitim metodama kontracepcije. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom terapije i tijekom 2 tjedna nakon prestanka uzimanja dabrafeniba te tijekom 16 tjedana nakon prestanka uzimanja trametiniba. Muške bolesnike koji uzimaju dabrafenib u kombinaciji s trametinibom potrebno je obavijestiti o mogućem riziku od oslabljene spermatogeneze, koja može biti nepovratna (vidjeti dio 4.6).

Hemofagocitna limfohistiocitoza

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena je hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH) u odraslih bolesnika liječenih dabrafenibom u kombinaciji s trametinibom. Potreban je oprez kod primjene dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom. Ako se potvrdi HLH, potrebno je prekinuti terapiju dabrafenibom i trametinibom te započeti liječenje HLH-a.

Učinci drugih lijekova na dabrafenib

Dabrafenib je supstrat enzima CYP2C8 i CYP3A4. Kada je to moguće, potrebno je izbjegavati snažne induktore tih enzima budući da mogu umanjiti djelotvornost dabrafeniba (vidjeti dio 4.5).

Učinci dabrafeniba na druge lijekove

Dabrafenib inducira metabolizirajuće enzime što može dovesti do gubitka djelotvornosti mnogih lijekova koji se uobičajeno koriste (vidjeti primjere u dijelu 4.5). Pri započinjanju terapije dabrafenibom nužno je provjeriti pregled iskorištenosti lijeka (engl. *drug utilisation review*, DUR). Ako praćenje djelotvornosti i prilagodba doze nisu moguće, općenito treba izbjegavati istovremenu primjenu dabrafeniba i lijekova koji su osjetljivi supstrati određenih metabolizirajućih enzima ili transportera (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena dabrafeniba s varfarinom rezultira smanjenom izloženošću varfarinu. Potreban je oprez kod istovremene primjene dabrafeniba i varfarina, te se preporučuju dodatne kontrole INR-a (engl. *International Normalised Ratio*), kao i nakon prekida primjene dabrafeniba (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena dabrafeniba s digoksinom može rezultirati smanjenom izloženošću digoksinu. Potreban je oprez te se preporučuje dodatno praćenje digoksina kada se digoksin (supstrat transportera) primjenjuje istodobno s dabrafenibom, kao i nakon prekida primjene dabrafeniba (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari

Kalij

Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po najvećoj dnevnoj dozi, tj. zanemarive količine kalija.

Benzilni alkohol

Ovaj lijek sadrži <0,00078 mg benzilnog alkohola u jednoj tableti za oralnu suspenziju.

Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Bolesnike mlađe od 3 godine treba nadzirati za respiratorne simptome.

Bolesnice koje jesu, ili mogu postati trudne treba savjetovati o mogućim rizicima pomoćne tvari benzilni alkohol za fetus, koja se može akumulirati tijekom vremena te uzrokovati metaboličku acidozu.

Dabrafenib tablete za oralnu suspenziju treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s bubrežnim ili jetrenim oštećenjima, jer se benzilni alcohol može akumulirati tijekom vremena te uzrokovati metaboličku acidozu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Učinak drugih lijekova na dabrafenib

Dabrafenib je supstrat za metaboličke enzime CYP2C8 i CYP3A4, dok su aktivni metaboliti, hidroksidabrafenib i desmetildabrafenib supstrati CYP3A4. Lijekovi koji su snažni inhibitori ili induktori CYP2C8 ili CYP3A4 vjerojatno će stoga povisiti ili sniziti koncentracije dabrafeniba. Kada je to moguće, tijekom primjene dabrafeniba treba razmotriti druge lijekove. Dabrafenib treba primjenjivati uz oprez pri istovremenoj primjeni snažnih inhibitora (npr. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klaritromicin, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, atazanavir) s dabrafenibom. Treba izbjegavati istovremenu primjenu dabrafeniba i snažnih induktora (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ili gospina trava (*Hypericum perforatum*)) enzima CYP2C8 ili CYP3A4.

Primjena ketokonazola (inhibitor CYP3A4) od 400 mg jednom dnevno s dabrafenibom od 75 mg dvaput dnevno rezultirala je porastom AUC-a dabrafeniba od 71% i porastom C_{max} dabrafeniba od 33% u odnosu na primjenu samog dabrafeniba. Istovremena primjena rezultirala je porastom AUC-a hidroksi- i desmetildabrafeniba (porast od 82% odnosno 68%). Uočeno je smanjenje AUC-a karboksidabrafeniba od 16%.

Primjena gemfibrozila (inhibitor CYP2C8) od 600 mg dvaput dnevno s dabrafenibom od 75 mg dvaput dnevno rezultirala je porastom AUC-a dabrafeniba od 47%, no nije utjecala na C_{max} dabrafeniba u odnosu na primjenu samog dabrafeniba. Gemfibrozil nije imao klinički značajan učinak na sistemsku izloženost metabolitima dabrafeniba ($\leq 13\%$).

Primjena rifampicina (induktor CYP3A4/CYP2C8) od 600 mg jednom dnevno s dabrafenibom od 150 mg dvaput dnevno, rezultirala je smanjenjem C_{max} (27%) i AUC-a (34%) u ponovljenoj dozi dabrafeniba. Nije primijećena značajna promjena AUC-a hidroksidabrafeniba. Zabilježen je porast AUC-a karboksidabrafeniba od 73% i smanjenje AUC-a desmetildabrafeniba od 30%.

Istovremena primjena ponovljenih doza dabrafeniba od 150 mg dvaput dnevno i lijeka koji povisuje pH, rabeprozola od 40 mg jednom dnevno rezultirala je povećanjem AUC-a od 3% i smanjenjem C_{max} od 12% za dabrafenib. Te promjene AUC-a i C_{max} za dabrafenib ne smatraju se klinički značajnima. Ne očekuje se da lijekovi koji mijenjaju pH u gornjem dijelu probavnog sustava (npr. inhibitori protonske pumpe, antagonisti H_2 -receptora, antacidi) smanjuju bioraspodjeljivost dabrafeniba.

Učinak dabrafeniba na druge lijekove

Dabrafenib inducira enzime i povećava sintezu enzima za metaboliziranje lijekova uključujući CYP3A4, CYP2C i CYP2B6 i može povećati sintezu transportera. To rezultira sniženim plazmatskim razinama lijekova koji se metaboliziraju putem tih enzima, a može utjecati i na neke lijekove koji koriste transportere. Smanjenje koncentracija u plazmi može dovesti do gubitka ili smanjenog kliničkog učinka tih lijekova. Postoji također i rizik od povećanog stvaranja aktivnih metabolita navedenih lijekova. Enzimi koji mogu biti inducirani uključuju CYP3A u jetri i crijevima, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, i UGT enzime (enzimi koji konjugiraju glukuronid). Prijenosni protein P-gp također može biti induciran, kao i drugi transporteri, npr. MRP-2. Indukcija OATP1B1/1B3 i BCRP-a nije vjerojatna temeljem opažanja iz kliničkog ispitivanja s rosuvastatinom.

In vitro, dabrafenib je uzrokovao povećanja CYP2B6 i CYP3A4 ovisna o dozi. U kliničkom ispitivanju interakcija lijekova, snizile su se vrijednosti C_{max} i AUC za oralni midazolam (supstrat CYP3A4) za 47% i 65%, pri istodobnom ponavljanom doziranju dabrafeniba.

Primjena dabrafeniba i varfarina rezultirala je smanjenjem AUC-a S- i R-varfarina od 37% odnosno 33% u usporedbi s primjenom samog varfarina. C_{max} S- i R-varfarina je porastao za 18% odnosno 19%.

Očekuju se interakcije s brojnim lijekovima koji se eliminiraju metaboliziranjem ili aktivnim prijenosom. Ako je terapijsko djelovanje tih lijekova jako važno za bolesnika, a prilagodbe doze nisu jednostavne temeljem praćenja djelotvornosti ili koncentracije u plazmi, te lijekove treba izbjegavati ili ih primjenjivati s oprezom. Sumnja se da je rizik od oštećenja jetre nakon primjene paracetamola veći u bolesnika koji istovremeno primaju induktore enzima.

Očekuje se da je broj lijekova na koji se to odnosi velik; iako jačina interakcije može varirati. Skupine lijekova na koje se to odnosi uključuju, ali nisu ograničene na:

- Analgetike (npr. fentanil, metadon)
- Antibiotike (npr. klaritromicin, doksiciklin)
- Antitumorske lijekove (npr. kabazitaksel)
- Antikoagulanse (npr. acenokumarol, varfarin, vidjeti dio 4.4)
- Antiepileptike (npr. karbamazepin, fenitoin, primidon, valproatna kiselina)
- Antipsihotike (npr. haloperidol)
- Blokatore kalcijevih kanala (npr. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- Glikozide digitalisa (npr. digoksin, vidjeti dio 4.4)
- Kortikosteroide (npr. deksametazon, metilprednizolon)
- HIV antivirusne lijekove (npr. amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, sakvinavir, tipranavir)
- Hormonske kontraceptive (vidjeti dio 4.6)
- Hipnotike (npr. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Imunosupresive (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus)
- Statine koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. atorvastatin, simvastatin)

Do početka indukcije vjerojatno dolazi nakon 3 dana ponavljajućih doza dabrafeniba. Nakon prekida terapije dabrafenibom, smanjenje indukcije nastupa postupno, koncentracije osjetljivih supstrata CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19, UDP glukuronozil transferaze (UGT) i transportera (npr. P-gp ili MRP-2) mogu se povećati, te je bolesnike potrebno pratiti zbog toksičnosti, a doze navedenih lijekova možda treba prilagoditi.

In vitro, dabrafenib je inhibitor s djelovanjem na mehanizam CYP3A4. Stoga se tijekom prvih nekoliko dana terapije može zamijetiti prolazna inhibicija CYP3A4.

Učinci dabrafeniba na sustave prijenosa tvari

Dabrafenib je *in vitro* inhibitor ljudskog transportnog polipeptida organskih aniona (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 i BCRP-a. Nakon istodobne primjene jedne doze rosuvastatina (supstrat OATP1B1, OATP1B3 i BCRP-a) pri ponavljanoj doziranju dabrafeniba u odraslih bolesnika, C_{max} rosuvastatina se povećao 2,6 puta dok se AUC samo minimalno promijenio (povećanje od 7%). Nije vjerojatno da je povećani C_{max} rosuvastatina klinički značajan.

Također pogledati upute o interakcijama lijeka trametiniba koje se nalaze u dijelovima 4.4 i 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka za trametinib prašak za oralnu otopinu.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom terapije dabrafenibom te još 2 tjedna nakon prekida terapije dabrafenibom, odnosno još 16 tjedana nakon prekida terapije trametinibom.

Dabrafenib može smanjiti djelotvornost oralnih ili bilo kojih drugih sistemskih hormonskih kontraceptiva pa je potrebno koristiti učinkovitu zamjensku metodu kontracepcije poput barijerne metode (vidjeti dio 4.5).

Trudnoća

Nema podataka o uporabi dabrafeniba u trudnica. Ispitivanja provedena na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost kao i embriofetalnu razvojnu toksičnost, uključujući teratogene učinke (vidjeti dio 5.3). Dabrafenib se ne smije davati trudnicama osim ako potencijalna korist za majku nadmašuje mogući rizik za fetus. Ako bolesnica ostane trudna tijekom primanja terapije dabrafenibom, treba ju obavijestiti o mogućim štetnim djelovanjima na fetus. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib prašak za oralnu otopinu (dio 4.6) za dodatne informacije o trametinibu.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se dabrafenib u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Odluku o prekidu dojenja ili terapije dabrafenibom treba donijeti uzevši u obzir korist dojenja za dijete te korist terapije za ženu.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom na ljude. Budući da su učinci dabrafeniba na muške i ženske reproduktivne organe zamijećeni u životinja (vidjeti dio 5.3), dabrafenib može oštetiti plodnost muškaraca i žena. Muški bolesnici koji uzimaju dabrafenib u kombinaciji s trametinibom trebaju biti informirani o potencijalnom riziku od narušene spermatogeneze, koja bi mogla biti nepovratna. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib prašak za oralnu otopinu za dodatne informacije.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Dabrafenib malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pri razmatranju mogućnosti bolesnika za izvođenje zadataka pri kojima je potrebno rasuđivanje, motorne ili kognitivne vještine treba imati na umu klinički status bolesnika kao i profil nuspojava dabrafeniba. Bolesnike treba obavijestiti o mogućem umoru, omaglici ili poteškoćama s očima koji mogu utjecati na navedene aktivnosti.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika liječenih dabrafenibom u kombinaciji s trametinibom, najčešće nuspojave (prijavljene s učestalošću $\geq 20\%$) su bile: pireksija (65%), osip (47%), glavobolja (40%), povraćanje (38%), umor (35%), suha koža (34%), proljev (31%), krvarenje (30%), mučnina (26%), akneiformni dermatitis (26%), neutropenija (25%), bol u abdomenu (23%) i kašalj (22%). Najčešće prijavljene teške (stupanj 3/4) nuspojave su bile: neutropenija (15%), pireksija (9%), povećane razine transaminaza (6%) i povećana težina (5%). Dugoročni podaci o rastu i sazrijevanju kostiju u pedijatrijskih bolesnika su trenutno ograničeni (vidjeti dio 5.3).

Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika je većinom konzistentan s ranije ustanovljenim sigurnosnim profilom u odraslih bolesnika. Sljedeće dodatne nuspojave su bile prijavljene u odraslih bolesnika liječenih dabrafenib kapsulama i trametinib tabletama: planocelularni karcinom kože, seboroična keratoza, limfedem, suha usta, aktinička keratoza, fotosenzibilnost, zatajenje bubrega (često), melanom, akrokordon, sarkoidoza, korioretinopatija, pneumonitis, akutno zatajenje bubrega, nefritis, zatajenje srca, disfunkcija lijeve klijetke, intersticijska bolest pluća, rabdomioliza (manje često), gastrointestinalna perforacija, hemofagocitna limfocitotoksičnost (rijetko), miokarditis, Stevens-Johnsonov sindrom, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (nepoznata učestalost).

Tablični popis nuspojava

Sigurnost dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom procijenjena je u zajedničkom sigurnosnom setu kojeg je činio 171 pedijatrijski bolesnik u dva ispitivanja s bolesnicima s uznapredovalim solidnim tumorima pozitivnim na BRAF V600 mutaciju. Četiri (2,3%) bolesnika su bila dobi 1 do <2 godine, 39 (22,8%) bolesnika je bilo dobi 2 do <6 godina, 54 (31,6%) bolesnika je bilo dobi 6 do <12 godina i 74 (43,3%) bolesnika je bilo dobi 12 do <18 godina pri uključivanju. Srednja vrijednost trajanja liječenja je bila 80 tjedana.

Nuspojave u objedinjenoj pedijatrijskoj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost (Tablica 4) su navedene u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, koristeći sljedeće kategorije: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su svrstane prema smanjenju ozbiljnosti.

Tablica 4 Nuspojave prijavljene u objedinjenoj pedijatrijskoj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom (n=171)

Infekcije i infestacije	
Vrlo često	Paronihija
Često	Infekcija mokraćnog sustava, celulitis, nazofaringitis* ¹
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Često	Kožni papilom
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često	Neutropenija* ² , anemija, leukopenija*
Često	Trombocitopenija*
Poremećaji imunološkog sustava	
Često	Preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Često	Dehidracija, smanjeni apetit
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	Glavobolja, omaglica* ³

Poremećaji oka	
Često	Zamagljeni vid, oštećenje vida, uveitis* ⁴
Manje često	Odvajanje mrežnice, periorbitalni edem
Srčani poremećaji	
Često	Smanjena ejakcijska frakcija, bradikardija*
Krvožilni poremećaji	
Vrlo često	Krvarenje* ⁵
Često	Hipertenzija, hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	
Vrlo često	Kašalj*
Često	Dispneja
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	Bol u abdomenu*, konstipacija, proljev, mučnina, povraćanje
Često	Pankreatitis, stomatitis
Manje često	Kolitis*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	Akneiformni dermatitis* ⁶ , suha koža* ⁷ , pruritus, osip* ⁸ , eritem
Često	Generalizirani ekfolijativni dermatitis* ⁹ , alopecija, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, folikulitis, kožna lezija, panikulitis, hiperkeratoza
Manje često	Kožne fisure, noćno znojenje, hiperhidroza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često	Artralgija, bol u ekstremitetu
Često	Mijalgija*, spazam mišića* ¹⁰
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	Pireksija*, umor* ¹¹ , povećana težina
Često	Upala sluznice, edem lica*, zimica, periferni edem, bolest nalik gripi
Pretrage	
Vrlo često	Povišene transaminaze* ¹²
Često	Hiponatremija, hipofosfatemija, hiperglikemija, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena gama-glutamilttransferaza, povišena kreatin fosfokinaza u krvi
*Označava grupirani izraz od dva ili više MedDRA preporučenih pojmova koji se smatraju klinički sličnima	
1	nazofaringitis uključuje faringitis
2	neutropenija uključuje sniženi broj neutrofila i febrilnu neutropeniju
3	omaglica uključuje vrtoglavicu
4	uveitis uključuje iridociklitis
5	krvarenje uključuje epistaksu, hematuriju, kontuziju, hematoma, povišeni internacionalni normirajući omjer, analno krvarenje, krvarenje na mjestu katetera, cerebralno krvarenje, ekhimoza, ekstraduralni hematoma, gastrointestinalno krvarenje, hematohezija, petehije, post-proceduralno krvarenje, rektalno krvarenje, snižen broj eritrocita, krvarenje gornjeg probavnog sustava i krvarenje maternice
6	akneiformni dermatitis uključuje akne i pustularne akne
7	suha koža uključuje kserozu i kserodermu
8	osip uključuje makulo-papularni osip, pustularni osip, eritematozni osip, papularni osip, makularni osip
9	generalizirani ekfolijativni dermatitis uključuje ljuštenje kože i ekfolijativni dermatitis
10	spazam mišića uključuje mišićno-koštano ukočenost
11	umor uključuje malaksalost i asteniju
12	povišene transaminaze uključuju povišenu aspartat aminotransferazu (AST) i povišenu alanin aminotransferazu (ALT)

Opis odabranih nuspojava

Povećana težina

Povećana težina je bila prijavljena jedino u pedijatrijskoj populaciji. Bila je prijavljena kao nuspojava u 16% pedijatrijskih bolesnika uključujući slučajeve 3. stupnja u 4,7% bolesnika uz stopu prekida u 0,6% bolesnika. Medijan vremena do prve pojave prijavljenog povećanja težine u pedijatrijskih bolesnika koji su primali dabrafenib u kombinaciji s trametinibom je iznosio 3,1 mjesec. Povećanje tjelesne težine u odnosu na početnu vrijednost za ≥ 2 kategorije percentila BMI (indeks tjelesne mase) za određenu dob primijećeno je u 29,8% bolesnika.

Krvarenje

Događaji krvarenja su zamijećeni u 30% pedijatrijskih bolesnika, s događajima 3. stupnja zabilježenim u 1,2% bolesnika. Najčešći događaj krvarenja (epistaksa) je zabilježena u 18% pedijatrijskih bolesnika. Medijan vremena do prve pojave događaja krvarenja u pedijatrijskih bolesnika je bio 2,4 mjeseca. U odraslih bolesnika koji su uzimali kombinaciju dabrafeniba i trametiniba zabilježena su krvarenja uključujući značajna i smrtonosna krvarenja.

Rizik krvarenja može biti povišen uz istodobnu primjenu antiagregacijske ili antikoagulantne terapije. Nastupi li krvarenje, bolesnike se mora liječiti sukladno kliničkoj slici (vidjeti dio 4.4).

Smanjenje ejsijske frakcije lijeve klijetke (LVEF)/disfunkcija lijeve klijetke

Smanjeni LVEF je bio zabilježen u 5,3% pedijatrijskih bolesnika, s događajima 3. stupnja zabilježenim u <1% bolesnika. Medijan vremena do prve pojave smanjenja LVEF je bio oko jedan mjesec.

Bolesnici čija je vrijednost LVEF bila niža od donje granice normalnih vrijednosti za ustanovu nisu bili uključivani u klinička ispitivanja s dabrafenibom. Dabrafenib u kombinaciji s trametinibom treba primjenjivati s oprezom u bolesnika sa stanjima koja mogu oštetiti funkciju lijeve klijetke (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib prašak za oralnu otopinu (dio 4.4).

Pireksija

Vrućica je zabilježena u kliničkim ispitivanjima s dabrafenibom u kombinaciji s trametinibom (vidjeti dio 4.4). Pireksija je zabilježena u 65% pedijatrijskih bolesnika, uz pojavu događaja 3. stupnja u 8,8% bolesnika. U odraslih bolesnika koji su razvili pireksiju, otprilike polovica prvih pojavljivanja pireksije dogodila se tijekom prvog mjeseca terapije i otprilike jedna trećina bolesnika imala je 3 ili više događaja. U 1% bolesnika koji su primali dabrafenib kao monoterapiju u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost, identificirani su događaji ozbiljne neinfektivne vrućice koji su bili definirani kao vrućica praćena jakim tresavicom, dehidracijom, hipotenzijom i/ili akutnom bubrežnom insuficijencijom prerenalnog podrijetla u bolesnika čije su početne vrijednosti bubrežne funkcije bile normalne. Navedeni događaji ozbiljne neinfektivne vrućice obično su se javljali unutar prvog mjeseca liječenja. Bolesnici u kojih se javila ozbiljna neinfektivna vrućica dobro su reagirali na privremeni prekid doziranja i/ili smanjenje doze i suportivnu njegu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Jetreni događaji

U odraslih i pedijatrijskih bolesnika su u kliničkim ispitivanjima dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom prijavljene jetrene nuspojave. U pedijatrijskoj populaciji za procjenu sigurnosti, povišene vrijednosti ALT-a i AST-a su bile vrlo česte, prijavljene u redom 12,3% i 15,2% bolesnika (vidjeti dio 4.4). Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib prašak za oralnu otopinu za dodatne informacije.

Promjene krvnog tlaka

Hipertenzija je zabilježena u 2,3% pedijatrijskih bolesnika, s događajima težine 3. stupnja koji su se pojavili u 1,2% bolesnika. Medijan vremena do prve pojave hipertenzije u pedijatrijskih bolesnika je bio 5,4 mjeseca.

Hipotenzija je bila zabilježena u 3,5% pedijatrijskih bolesnika, s pojavom događaja ≥ 3 . stupnja u 2,3% bolesnika. Medijan vremena do prve pojave hipotenzije u pedijatrijskih bolesnika je bio 1,5 mjeseci.

Krvni tlak se mora izmjeriti na početku i nadzirati tijekom liječenja, a hipertenziju po potrebi kontrolirati standardnom terapijom (vidjeti dio 4.4)

Artralgija

Artralgija je zabilježena vrlo često u integriranoj populaciji pedijatrijskih i odraslih bolesnika za ispitivanje sigurnosti dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom. U pedijatrijskoj populaciji za ispitivanje sigurnosti, artralgija je zabilježena u 12,3% bolesnika, uz <1% bolesnika s težinom 3. stupnja. Artralgija je zabilježena u 25% odraslih bolesnika, i većinom se radilo o 1. i 2. stupnju težine dok je 3. stupanj zamijećen manje često (<1%).

Hipofosfatemija

Hipofosfatemija je bila često zabilježena u objedinjenoj populaciji odraslih i pedijatrijskih bolesnika za ispitivanje sigurnosti dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom u 4% i 5,8% bolesnika, redom. Treba napomenuti da su se događaji 3. stupnja pojavili u 1% odraslih bolesnika. U pedijatrijskih bolesnika, hipofosfatemija se pojavila samo s 1. i 2. stupnjem težine.

Pankreatitis

Pankreatitis je zabilježen u 1,2% pedijatrijskih bolesnika, s <1% bolesnika sa 3. stupnjem težine. U kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika, jedan događaj pankreatitisa zabilježen je prvog dana doziranja dabrafeniba u bolesnika s metastatskim melanomom i ponovio se nakon ponovnog uvođenja smanjene doze. Neobjašnjive bolove u abdomenu potrebno je hitno ispitati, a pretrage trebaju uključivati mjerenje amilaze i lipaze u serumu. Nakon epizode pankreatitisa, bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati pri ponovnom uvođenju liječenja (vidjeti dio 4.4).

Kožne zloćudne bolesti

U objedinjenoj odrasloj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost bolesnika, cuSCC se pojavio u 2% bolesnika uz medijan vremena do pojave od 18 do 31 tjedana. Medijan vremena do dijagnosticiranja prve pojave cuSCC-a je bio 223 dana (raspon od 56 do 510 dana). Svi odrasli bolesnici koji su razvili cuSCC ili novi primarni melanom su nastavili liječenje bez prilagodbe doze (vidjeti dio 4.4).

Zloćudne bolesti koje ne zahvaćaju kožu

Aktivacija signalnog puta MAP-kinaze u stanicama s divljim tipom BRAF gena koje su izložene BRAF inhibitorima može dovesti do povećanog rizika od zloćudnih bolesti koje ne zahvaćaju kožu, uključujući one s RAS mutacijama (vidjeti dio 4.4). Zloćudne bolesti koje nisu zahvatile kožu prijavljene su u <1% bolesnika u objedinjenoj odrasloj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom. Zamijećeni su slučajevi RAS-om potaknutih zloćudnih bolesti pri primjeni dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom. Bolesnike je, prema kliničkoj slici, potrebno pratiti na odgovarajući način.

Zatajenje bubrega

Zatajenja bubrega zbog prerenalne azotemije povezane s pireksijom ili granulomatoznog nefritisa bila su manje česta u odraslih bolesnika; međutim, dabrafenib nije ispitivan u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (definirana kao kreatinin >1,5 x GGN). Potrebno je oprez u takvim uvjetima (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni akutni simptomi predoziranja u pedijatrijskih bolesnika koji su primali dabrafenib u kombinaciji s trametinibom u kliničkim ispitivanjima. Ne postoji specifična terapija za slučaj predoziranja. Ako dođe do predoziranja, bolesniku treba pružiti suportivnu njegu uz odgovarajući nadzor ako se ukaže potreba.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein-kinaze, inhibitori B-Raf serin-treonin (BRAF) kinaze, ATK oznaka: L01EC02

Mehanizam djelovanja

Dabrafenib je inhibitor RAF kinaze. Onkogene mutacije BRAF uzrokuju konstitutivnu aktivaciju RAS/RAF/MEK/ERK puta. Najčešća BRAF mutacija je V600E, koja je identificirana u 19% pedijatrijskih bolesnika s LGG i otprilike 5% pedijatrijskih bolesnika s HGG.

Kombinacija s trametinibom

Trametinib je reverzibilan, visoko selektivan, alosterički inhibitor aktivacije mitogenom aktivirane kinaze 1 regulirane izvanstaničnim signalima (engl. *mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1*, MEK1) i MEK2 te inhibitor aktivnosti MEK kinaze. MEK proteini su sastavni dijelovi signalnog puta kinaze regulirane izvanstaničnim signalima (engl. *extracellular signal-regulated kinase*, ERK). U tumora kod ljudi, ovaj put je često aktiviran mutiranim oblikom BRAF-a koji aktivira MEK. Trametinib inhibira aktivaciju MEK-a preko BRAF-a i inhibira aktivnost MEK kinaze.

Prema tome, trametinib i dabrafenib inhibiraju dvije kinaze u tom putu, MEK i RAF, te zato kombinacija osigurava istodobnu inhibiciju puta. Kombinacija dabrafeniba s trametinibom je pokazala antitumorsku aktivnost u staničnim linijama raka pozitivnog na mutaciju BRAF V600 *in vitro* i odgađa pojavu rezistencije u ksenograftima pozitivnim na mutaciju BRAF V600 *in vivo*.

Farmakodinamički učinci

Pretklinički podaci dobiveni u biokemijskim ispitivanjima pokazali su da dabrafenib inhibira BRAF kinaze s aktivirajućom mutacijom kodona 600 (Tablica 5).

Tablica 5 Inhibitorna aktivnost koju dabrafenib pokazuje prema RAF kinazama

Kinaza	Inhibitorna koncentracija 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF divlji tip	3,2
CRAF divlji tip	5,0

Klinička djelotvornost i sigurnost

Pedijatrijska populacija

Klinička djelotvornost i sigurnost kombinacije dabrafeniba i trametiniba za liječenje pedijatrijskih bolesnika dobi od 1 do <18 godina s gliomom pozitivnim na BRAF V600 mutaciju je procijenjena u multicentričnom otvorenom kliničkom ispitivanju faze II (EudraCT 2015-004015-20). Bolesnici s gliomom niskog stupnja (WHO 2016 Stupanj 1 i 2) koji su zahtijevali prvu sistemsku terapiju bili su randomizirani u omjeru 2:1 na kombinaciju dabrafeniba s trametinibom ili kombinaciju karboplatina s vinkristinom, a bolesnici s relapsnim ili refraktornim gliomom visokog stupnja (WHO 2016 Stupanj 3 i 4) su bili uključeni u kohortu s jednim krakom s kombinacijom dabrafeniba i trametiniba.

Status mutacije BRAF identificiran je prospektivno putem lokalnog testa ili centralnog laboratorijskog testa lančane reakcije polimerazom (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) u stvarnom vremenu kada lokalni test nije bio dostupan. Osim toga, izvršeno je retrospektivno testiranje dostupnih uzoraka tumora u središnjem laboratoriju kako bi se potvrdila mutacija BRAF V600E.

Doziranje dabrafeniba i trametiniba u kliničkom ispitivanju ovisilo je o dobi i težini, s dabrafenibom koji se oralno dozirao u dozi od 2,625 mg/kg dvaput dnevno za dob <12 godina i 2,25 mg/kg dvaput dnevno za dob od 12 godina i starije; trametinib je doziran oralno u dozi od 0,032 mg/kg jednom dnevno za dob <6 godina i 0,025 mg/kg jednom dnevno za dob od 6 godina i starije. Doze dabrafeniba bile su ograničene na 150 mg dvaput dnevno, a doze trametiniba na 2 mg jednom dnevno. Karboplatin i vinkristin dozirani su na temelju dobi i tjelesne površine u dozama od 175 mg/m² odnosno 1,5 mg/m², kao infuzije jednom tjedno. Karboplatin i vinkristin primijenjeni su u jednom uvodnom ciklusu od 10 tjedana nakon kojeg je slijedilo osam ciklusa od 6 tjedana terapije održavanja.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti u obje skupine bila je ukupna stopa odgovora (engl. *overall response rate* (ORR)), zbroj potvrđenih potpunih (engl. *Complete Response*, CR) i djelomičnih odgovora (engl. *Partial Response*, PR)) neovisnim pregledom temeljenim na RANO (2017) kriterijima za LGG kohortu i RANO (2010) kriterijima za HGG kohortu. Primarna analiza provedena je kada su svi bolesnici u obje skupine završili terapiju od najmanje 32 tjedna.

Pedijatrijski gliom niskog stupnja s pozitivnom BRAF mutacijom (WHO 1. i 2. stupanj)

U kohorti glioma niskog stupnja, 110 bolesnika je randomizirano na dabrafenib i trametinib (n=73) ili karboplatin i vinkristin (n=37). Medijan dobi bio je 9,5 godina, s 34 bolesnika (30,9%) u dobi od 12 mjeseci do <6 godina, 36 bolesnika (32,7%) u dobi od 6 do <12 godina i 40 bolesnika (36,4%) u dobi od 12 do <18 godina; 60% bile su žene. Većina bolesnika (80%) imala je gliom 1. stupnja pri početnoj dijagnozi. Najčešće patologije bile su pilocitični astrocitom (30,9%), gangliogliom (27,3%) i nespecificirani LGG (18,2%). Metastatska mjesta bila su prisutna u 9 bolesnika (8,2%). Prethodni kirurški zahvat zabilježen je u 91 bolesnika (82,7%), među tim je bolesnicima zahvat na zadnjem kirurškom zahvatu bio resekcija u 28 bolesnika (25,5%). Sistemska primjena kortikosteroida zabilježena je u 36 bolesnika (32,7%).

ORR je u skupini koja je primala dabrafenib i trametinib pokazao statistički značajno poboljšanje u odnosu na karboplatin i vinkristin. Naknadno hijerarhijsko testiranje također je pokazalo statistički značajno poboljšanje u preživljenju bez progresije bolesti (engl. *Progression-Free Survival*, PFS) u odnosu na kemoterapiju (Tablica 6).

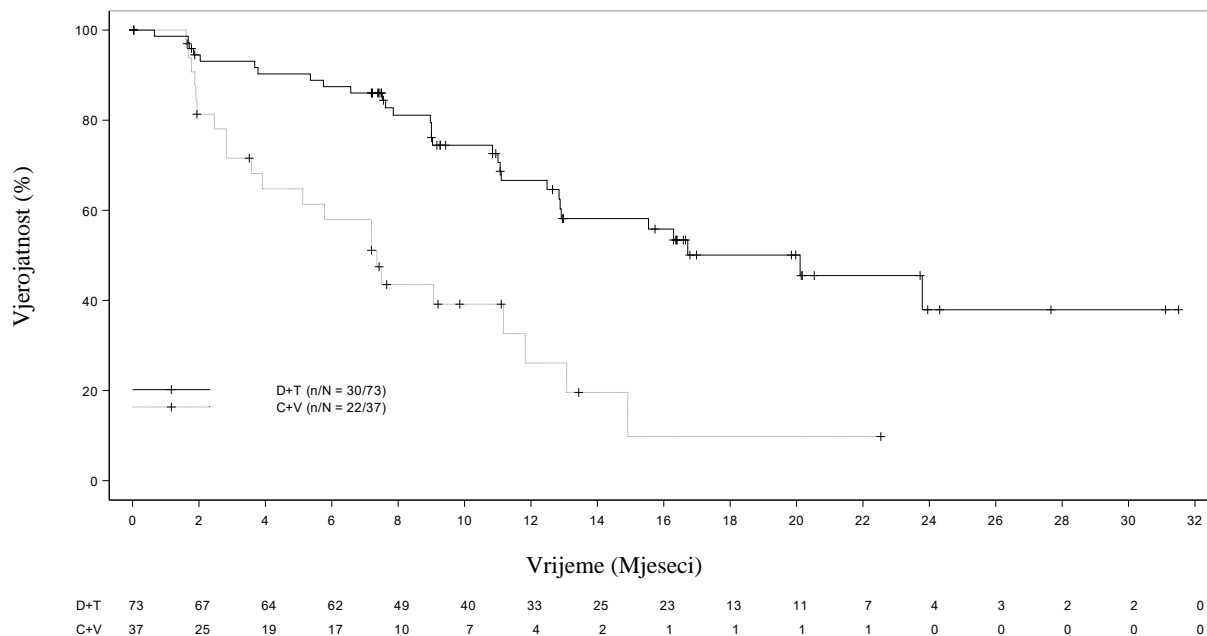
U vrijeme primarne analize, provedene nakon što su svi bolesnici završili najmanje 32 tjedna liječenja ili su ranije prekinuli, podaci o ukupnom preživljenju (engl. *Overall Survival*, OS) još su bili nezreli (jedan smrtni slučaj prijavljen je u skupini koja je primala kombinaciju karboplatina i vinkristina).

Tablica 6 Odgovor i preživljenje bez progresije bolesti u pivotalnom ispitivanju G2201 (LGG kohorta, primarna analiza)

	Dabrafenib + Trametinib (D+T) N=73	Karboplatin + Vinkristin (C+V) N=37
Najbolji ukupni odgovor		
Potpuni odgovor (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Djelomični odgovor (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Stabilna bolest (SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progresivna bolest (PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Nepoznato, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) ¹
Ukupna stopa odgovora		
ORR (CR+PR), 95% CI	46,6% (34,8 – 58,6%)	10,8% (3,0 – 25,4%)
Omjer izgleda ²	7,19 (2,3 – 22,4), p<0,001	
Razlika rizika	35,8% (20,6 – 51,0)	
Preživljenje bez progresije (PFS)		
PFS (mjeseci), (95% CI)	20,1 (12,8 - NP)	7,4 (3,6 – 11,8)
Omjer hazarda (95% CI), p-vrijednost	0,31 (0,17 – 0,55), p<0,001	

NP=nije moguće procijeniti
¹ 4 bolesnika randomiziranih na C+V izašlo je iz ispitivanja je prije primanja liječenja.
² Omjer izgleda (D+T naspram C+V) i 95% CI su iz logističke regresije s liječenjem kao jedinom kovarijatom, tj. to su izgledi za promatranje odgovora u D+T kraku u usporedbi s izgledima za promatranje odgovora u C+V kraku. Omjer izgleda >1 daje prednost D+T.

Slika 1 Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije u pivotalnom ispitivanju G2201 (LGG kohorta, primarna analiza)



Pedijatrijski gliom visokog stupnja s pozitivnom BRAF mutacijom (WHO 3. i 4. stupanj)

U kohortu s gliomom visokog stupnja s jednim krakom, 41 bolesnik s relapsom ili refraktornim HGG-om bio je uključen i liječen dabrafenibom i trametinibom u medijanu trajanja od 72,7 tjedana. Medijan dobi bio je 13,0 godina, s 5 bolesnika (12,2%) u dobi od 12 mjeseci do <6 godina, 10 bolesnika (24,4%) u dobi od 6 do <12 godina i 26 bolesnika (63,4%) u dobi od 12 do <18 godina; 56% bile su žene. Histološki stupanj pri početnoj dijagnozi bio je 4. stupanj u 20 bolesnika (48,8%), 3. stupanj u 13 bolesnika (31,7%), 2. stupanj u 4 bolesnika (9,8%), 1. stupanj u 3 bolesnika (7,3%) i nedostaje podatak za 1 bolesnika (2,4%). Najčešće patologije bile su multififormni glioblastom (31,7%), anaplastični pleomorfni ksantocitom (14,6%), nespecificirani HGG (9,8%) i pleomorfni ksantocitom (9,8%). Prethodni kirurški zahvat zabilježen je u 40 bolesnika (97,6%), među tim je bolesnicima zahvat na zadnjem kirurškom zahvatu bio resekcija u 24 bolesnika (58,5%). Prethodna antineoplastična kemoterapija prijavljena je za 33 bolesnika (80,5%). Prethodna radioterapija prijavljena je za 37 bolesnika (90,2%). Sistemska primjena kortikosteroida tijekom liječenja u ispitivanju zabilježena je u 21 bolesnika (51,2%).

ORR je u ovoj kohorti bio 56,1% (23/41), 95% CI (39,7%, 71,5%): CR u 12 bolesnika (29,3%) i PR u 11 bolesnika (26,8%). Medijan trajanja odgovora (engl. *duration of response*, DOR) bio je 22,2 mjeseca (95% CI: 7,6 – NP), s 15 bolesnika (65,2%) cenzuriranih u vrijeme primarne analize.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva dabrafeniba većinom su određena u odraslih bolesnika koji su koristili čvrstu formulaciju (kapsule). Farmakokinetika dabrafeniba nakon jednokratnog ili ponovljenog doziranja prilagođenog tjelesnoj težini također je procijenjena u 243 pedijatrijska bolesnika. Populacijska farmakokinetička analiza obuhvatila je 61 bolesnika u dobi od 1 do <6 godina, 77 bolesnika u dobi od 6 do <12 godina i 105 bolesnika u dobi od 12 do <18 godina. Klirens je bio usporediv s klirensom u odraslih bolesnika. Težina je identificirana kao značajna kovarijata klirensa dabrafeniba. Dob nije bila značajna dodatna kovarijata. Farmakokinetička izloženost dabrafenibu pri preporučenoj dozi prilagođenoj tjelesnoj težini u pedijatrijskih bolesnika bila je unutar raspona onih zabilježenih u odraslih.

Apsorpcija

Suspenzija tableta za oralnu suspenziju dabrafeniba brzo se apsorbirala s medijanom vremena za postizanje vršne koncentracije u plazmi od 1,5 sati nakon doze. Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti kapsula dabrafeniba primijenjenog peroralno bila je 94,5%. Očekuje se da će suspenzija imati 20% manju bioraspoloživost. Na temelju podataka odraslih bolesnika s formulacijom kapsula, bilo je opaženo smanjenje izloženosti s ponovljenim doziranjem, vjerojatno kao posljedica indukcije vlastitog metabolizma. Srednja vrijednost omjera nakupljanja AUC dan 18/dan 1 bila je 0,73.

Izloženost dabrafenibu (C_{max} i AUC) povećavala se proporcionalno dozi između 12 mg i 300 mg nakon primjene u jednoj dozi, ali je povećanje bilo manje od proporcionalnog dozi nakon ponovljenog doziranja dvaput dnevno.

U pivotalnom pedijatrijskom ispitivanju, geometrijska sredina (%CV) u stanju dinamičke ravnoteže C_{max} i AUC_{tau} bila je 1330 ng/ml (93,5%) i 4910 ng*hr/ml (54,0%) u kohorti LGG odnosno 1520 ng/ml (65,9%) i 4300 ng*hr/ml (44,7%) u kohorti HGG.

Utjecaj hrane

Utjecaj hrane na farmakokinetiku tableta za oralnu suspenziju nije ispitivan. Primjena dabrafeniba (u formulaciji kapsula) s hranom je smanjila bioraspoloživost (C_{max} i AUC smanjeni za 51% i 31% redom) i odgodila apsorpciju dabrafeniba u usporedbi s primjenom natašte u ispitivanju na odraslim zdravim dobrovoljcima.

Distribucija

Dabrafenib se veže za ljudske proteine plazme i vezan je 99,7%. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene intravenske mikrodoze u odraslih bio je 46 l.

Biotransformacija

Metabolizam dabrafeniba je primarno posredovan s CYP2C8 i CYP3A4 kako bi nastao hidroksidabrafenib, koji se dalje oksidira putem CYP3A4 i stvara karboksidabrafenib. Karboksidabrafenib se može dekarboksilirati kroz neenzimatski proces pri čemu se stvara desmetildabrafenib. Karboksidabrafenib se izlučuje u žuč i urin. Desmetildabrafenib se također može stvarati u crijevima i reapsorbirati. CYP3A4 metabolizira desmetildabrafenib u oksidativne metabolite. Terminalno poluvrijeme hidroksidabrafeniba usporedivo je s ishodišnim spojem koji ima poluvrijeme od 10 sati, dok karboksi- i desmetil- metaboliti imaju duže poluvrijeme (21 do 22 sata). U pedijatrijskih bolesnika, srednje vrijednosti omjera AUC-a metabolita i ishodišnog spoja (% CV) nakon ponovljene primjene kapsula ili tableta za oralnu suspenziju bile su 0,64 (28%), 15,6 (49%) i 0,69 (62%) za hidroksi, karboksi i desmetildabrafenib, redom. Temeljeno na izloženosti, relativnoj potentnosti i farmakokinetičkim svojstvima, oba spoja, hidroksi- i desmetildabrafenib vjerojatno pridonose kliničkoj aktivnosti dabrafeniba, dok je za aktivnost karboksidabrafeniba malo vjerojatno da će biti značajna.

Eliminacija

Terminalno poluvrijeme dabrafeniba nakon intravenske primjene jedne mikrodoze u odraslih bolesnika je bilo 2,6 sati. Terminalno poluvrijeme dabrafeniba nakon jedne oralne doze formulacije tablete za oralnu suspenziju je iznosilo 11,5 sati (CV od 67,7%) u odraslih zdravih dobrovoljaca u ispitivanju. Prividni klirens dabrafeniba u pedijatrijskih bolesnika (medijan tjelesne težine: 38,7 kg) bio je 11,8 l/h (CV od 49%).

Nakon oralne doze, glavni put eliminacije dabrafeniba je metabolizam, posredovan s CYP3A4 i CYP2C8. Spojevi koji potječu od dabrafeniba su se primarno izlučivali u stolicu, 71% oralne doze pronađeno je u stolici; 23% doze pronađeno je u urinu samo u obliku metabolita.

Interakcije lijekova

Učinci drugih lijekova na dabrafenib

Dabrafenib je supstrat ljudskog P-glikoproteina (P-gp) i ljudskog BCRP-a *in vitro*. Međutim, ti prijenosnici imaju minimalan utjecaj na oralnu bioraspoloživost dabrafeniba i eliminaciju i rizik za klinički značajne interakcije između lijekova s inhibitorima P-gp-a ili BCRP-a je nizak. *In vitro* nije dokazano da su dabrafenib i njegova 3 glavna metabolita inhibitori P-gp-a.

Učinci dabrafeniba na druge lijekove

Iako su dabrafenib i njegovi metaboliti, hidroksidabrafenib, karboksidabrafenib i desmetildabrafenib, bili inhibitori ljudskih transportera organskih aniona 1 (OAT1) i OAT3 *in vitro*, a za dabrafenib i njegov desmetil-metabolit je utvrđeno da su inhibitori transportera organskih kationa 2 (OCT2) *in vitro*, rizik od interakcije između lijekova s navedenim transporterima je minimalan na temelju kliničke izloženosti dabrafenibu i njegovim metabolitima.

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje funkcije jetre

Analiza populacijske farmakokinetike u odraslih bolesnika ukazala je na to da blago povišene razine bilirubina i/ili AST-a (temeljem klasifikacije Nacionalnog instituta za tumore [NCI]) ne utječu značajno na klirens dabrafeniba nakon peroralne primjene. Dodatno, blago oštećenje funkcije jetre definirano bilirubinom i AST-om nije imalo značajan učinak na plazmatske koncentracije metabolita dabrafeniba. Nisu dostupni podaci za bolesnike s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre. Kako su jetreni metabolizam i izlučivanje putem žuči primarni putevi eliminacije dabrafeniba i njegovih metabolita, dabrafenib treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Analiza populacijske farmakokinetike u odraslih bolesnika ukazala je na to da blago oštećenje funkcije bubrega ne utječe na klirens dabrafeniba nakon peroralne primjene. Iako su podaci za umjereno oštećenje funkcije bubrega ograničeni, oni mogu ukazivati da ne postoji klinički značajan učinak. Podaci za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega nisu dostupni (vidjeti dio 4.2).

Rasa

Analiza populacijske farmakokinetike u odraslih bolesnika nije pokazala značajne razlike u farmakokinetici dabrafeniba između bolesnika azijskog podrijetla i bijelaca. Nema dovoljno podataka za procjenu potencijalnog utjecaja drugih rasa na farmakokinetiku dabrafeniba.

Spol

Na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza u odraslih i pedijatrijskih bolesnika, procijenjeni klirens dabrafeniba bio je nešto niži u bolesnica, ali se razlika nije smatrala klinički značajnom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti s dabrafenibom. U *in vitro* testovima na bakterijama i kulturama stanica sisavaca, i *in vivo* na mikronukleus testu na glodavcima, dabrafenib nije pokazao mutagenu ili klastogenu aktivnost.

U kombiniranom ispitivanju plodnosti ženki, ranog embrionalnog i embriofetalnog razvoja u štakora, broj ovarijskih žutih tijela se u skotnih ženki smanjio na 300 mg/kg/dan (približno 3 puta kliničke izloženosti u ljudi temeljeno na AUC-u), ali nije bilo učinka na reproduktivni ciklus, parenje ili plodnost. Razvojna toksičnost, uključujući smrtnost embrija i defekte ventrikularnog septuma i variranje oblika timusa, nađena je pri 300 mg/kg/dan, uz odgođen razvoj skeleta te smanjenje fetalne tjelesne težine na ≥ 20 mg/kg/dan ($\geq 0,5$ puta kliničke izloženosti u ljudi temeljeno na AUC-u).

Ispitivanja plodnosti mužjaka s dabrafenibom nisu provedena. Međutim, u ispitivanjima s ponovljenim dozama, u štakora i pasa je uočena testikularna degeneracija/deplecija ($\geq 0,2$ puta kliničke izloženosti u ljudi temeljeno na AUC-u). Promjene na testisima štakora i pasa bile su još uvijek vidljive nakon razdoblja oporavka od 4 tjedna (vidjeti dio 4.6).

Učinci na kardiovaskularni sustav, uključujući degeneraciju/nekrozu koronarne arterije i/ili krvarenje, hipertrofiju/krvarenje atrioventrikularnog srčanog zaliska, te fibrovaskularnu proliferaciju atrija uočeni su kod pasa (≥ 2 puta kliničke izloženosti čovjeka temeljeno na AUC-u). Primijećena je žarišna arterijska/perivaskularna upala u različitim tkivima u miševa te povećana incidencija degeneracije hepatičke arterije i spontane degeneracije kardiomiocita s upalom (spontana kardiomiopatija) u štakora (u štakora je izloženost iznosila $\geq 0,5$ puta, a u miševa 0,6 puta kliničke izloženosti čovjeka). U miševa su primijećeni učinci na jetru, uključujući hepatocelularnu nekrozu i upalu (pri izloženosti $\geq 0,6$ puta kliničke izloženosti čovjeka). Kod nekoliko pasa je nađena bronhoalveolarna upala pluća pri dozama ≥ 20 mg/kg/dan (≥ 9 puta kliničke izloženosti u ljudi temeljeno na AUC-u) te je bila povezana s plitkim i/ili teškim disanjem.

Kod pasa i štakora koji su primali dabrafenib uočeni su reverzibilni hematološki učinci. U ispitivanjima trajanja do 13 tjedana, kod pasa i štakora je nađeno smanjenje broja retikulocita i/ili mase crvenih krvnih stanica (≥ 10 odnosno 1,4 puta kliničke izloženosti čovjeka).

U ispitivanjima juvenilne toksičnosti na štakorima, uočeni su učinci na rast (smanjena dužina dugih kostiju), bubrežna toksičnost (tubularni depoziti, povećana incidencija kortikalnih cisti, tubularna bazofilija te reverzibilna povećanja koncentracije ureje i/ili kreatinina) i testikularna toksičnost (degeneracija i dilatacija kanalića) ($\geq 0,2$ puta kliničke izloženosti u ljudi temeljeno na AUC-u).

Dabrafenib je bio fototoksičan u *in vitro* testu na mišjim fibroblastima 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) i *in vivo* pri dozama ≥ 100 mg/kg (>44 puta kliničke izloženosti čovjeka temeljeno na C_{max}) u ispitivanju fototoksičnosti nakon peroralne primjene kod bezdlakih miševa.

Kombinacija s trametinibom

U ispitivanju na psima u kojem su se dabrafenib i trametinib davali u kombinaciji tijekom 4 tjedna, bili su uočeni znakovi gastrointestinalne toksičnosti i smanjena celularnost limfnog tkiva timusa pri nižim izloženostima nego u pasa kojima se davao samo trametinib. Inače su bile uočene slične toksičnosti kao u usporedivim ispitivanjima monoterapije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Manitol (E 421)

Mikrokristalična celuloza (E 460)

Krosповidon (E 1202)

Hipromeloza (E 464)

Acesulfamkalij (E 950)

Magnezijev stearat (E 470b)

Umjetna aroma bobičastog voća (maltodekstrin, propilenglikol [E 1520], umjetne arome, trietilcitrat [E 1505], benzilni alkohol [E 1519])

Silicijev dioksid, koloidni bezvodni (E 551)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Tablete za oralnu suspenziju

2 godine.

Suspenzija tableta

Primijeniti unutar 30 minuta od pripreme.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Neprozirna bijela bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim navojnim zatvaračem sigurnim za djecu i silika gelom za sušenje.

Jedna bočica sadrži 210 tableta za oralnu suspenziju i dva spremnika sredstva za sušenje od 2 g. Bolesnike treba uputiti da sredstva za sušenje drže u bočici i da ih ne gutaju.

Pakiranja sadrže:

- 1 bočica (210 tableta za oralnu suspenziju) i 2 dozirne čašice.
- 2 bočice (420 tableta za oralnu suspenziju) i 2 dozirne čašice.

Svaka dozirna čašica je volumena 30 ml s graduiranim oznakama po 5 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema suspenzije tableta za oralnu suspenziju

- Propisanu dozu Finlee tableta za oralnu suspenziju treba staviti u dozirnu čašicu koja sadrži približno 5 ml ili 10 ml negazirane pitke vode.
- Količina negazirane pitke vode ovisi o propisanom broju tableta za oralnu suspenziju. Za dozu od 1 do 4 tablete za oralnu suspenziju koristite približno 5 ml vode; za dozu od 5 do 15 tableta za oralnu suspenziju koristite približno 10 ml vode.
- Može potrajati 3 minute (ili više) da se tablete potpuno otope.
- Sadržaj treba lagano promiješati s drškom čajne žličice od nehrđajućeg čelika i odmah zatim primijeniti.
- Primijenite suspenziju ne kasnije od 30 minuta nakon pripreme (nakon što se tablete potpuno otope). Ako je prošlo više od 30 minuta, nemojte koristiti suspenziju.
- Nakon primjene pripremljene suspenzije, unutar dozirne čašice će biti ostataka tablete. Ostatak može biti teško vidljiv. Dodajte otprilike 5 ml negazirane pitke vode u praznu dozirnu čašicu i promiješajte drškom čajne žličice od nehrđajućeg čelika da ponovno suspendirate sve preostale čestice. Treba primijeniti cijeli sadržaj dozirne čašice.

Primjena uz korištenje cjevčice za hranjenje ili štrcaljke za usta

- Nakon što je suspenzija pripremljena, izvucite svu suspenziju iz dozirne čašice u štrcaljku kompatibilnu s cjevčicom za hranjenje ili s oralnom primjenom.
- Ako primjenjujete lijek putem cjevčice za hranjenje, isperite cijev negaziranom vodom za piće prije primjene, i primijenite suspenziju kroz cjevčicu za hranjenje prema uputama proizvođača te isperite cjevčicu za hranjenje s negaziranom pitkom vodom nakon primjene.
- Ako primjenjujete putem štrcaljke za usta, stavite kraj štrcaljke za usta u usta tako da vrh dodiruje unutarnju stranu jednog obraza. Polako gurnite klip do kraja kako biste isporučili punu dozu.

Cjeloviti i ilustrirani skup uputa za primjenu nalazi se na kraju upute o lijeku "Upute za primjenu".

Zbrinjavanje

Dozirna čašica može se koristiti do 4 mjeseca nakon prve uporabe. Nakon 4 mjeseca dozirnu čašicu možete baciti u kućni otpad.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1767/001-002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

15. studenoga 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1526, Ljubljana
Slovenija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenija

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Njemačka

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Španjolska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Finlee 10 mg tablete za oralnu suspenziju
dabrafenib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 10 mg dabrafeniba u obliku dabrafenibmesilata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži benzilni alkohol. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta za oralnu suspenziju

1 bočica s 210 tableta za oralnu suspenziju + 2 čašice
420 (2 bočice s 210) tableta za oralnu suspenziju + 2 čašice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta
Otopite tablete u vodi prije uzimanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Sadrži sredstvo za sušenje, nemojte ga uklanjati ili jesti.

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Primijeniti unutar 30 minuta od pripreme.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1767/001	1 bočica s 210 tableta za oralnu suspenziju + 2 čašice
EU/1/23/1767/002	420 (2 bočice s 210) tableta za oralnu suspenziju + 2 čašice

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Finlee 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

Finlee 10 mg tablete za oralnu suspenziju
dabrafenib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 10 mg dabrafeniba u obliku dabrafenibmesilata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži benzilni alkohol. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tablete za oralnu suspenziju

210 tableta za oralnu suspenziju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Otopite tablete u vodi prije gutanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Primijeniti unutar 30 minuta od pripreme.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1767/001

1 bočica s 210 tableta za oralnu suspenziju + 2 čašice

EU/1/23/1767/002

420 (2 bočica s 210) tableta za oralnu suspenziju + 2 čašice

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Finlee 10 mg tablete za oralnu suspenziju dabrafenib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vaše dijete počne uzimati ovaj lijek jer sadrži važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki onima u Vašeg djeteta.
- Ako Vaše dijete dobije bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Informacije u uputi su za Vas ili Vaše dijete – ali će se u uputi navoditi samo "Vaše dijete"

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Finlee i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete davati Finlee
3. Kako davati Finlee
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Finlee
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Finlee i za što se koristi

Finlee je lijek koji sadrži djelatnu tvar dabrafenib.

Koristi se u kombinaciji s drugim lijekom (trametinib oralna otopina) u djece dobi od 1 godine i starijih za liječenje vrste tumora mozga koji se zove gliom.

Finlee se može primjenjivati u bolesnika s:

- gliomom niskog stupnja
- gliomom visokog stupnja nakon što je bolesnik primio najmanje jedno liječenje zračenjem i/ili kemoterapijom

Finlee se koristi za liječenje bolesnika s tumorima mozga koji imaju specifičnu mutaciju (promjenu) u takozvanom BRAF genu. Ova mutacija uzrokuje da tijelo proizvodi neispravne proteine koji mogu uzrokovati razvoj tumora. Liječnik će provesti testiranje na ovu mutaciju prije početka liječenja.

U kombinaciji s trametinibom, Finlee ciljano djeluje na te neispravne proteine i usporava ili zaustavlja razvoj tumora. **Također pročitajte uputu za trametinib oralnu otopinu.**

2. Što morate znati prije nego počnete davati Finlee

Nemojte davati Finlee

- **ako je Vaše dijete alergično** na dabrafenib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se liječniku prije nego date Finlee. Liječnik mora znati ako Vaše dijete:

- ima **tegobe s očima** uključujući blokadu vene koja istječe iz oka (okluzija mrežnične vene) ili oticanje u oku koje može biti uzrokovano istjecanjem tekućine (korioretinopatija).
- ima **tegobe sa srcem** kao što su zatajenje srca ili problemi s otkucajima srca.
- ima ili je ikada imalo bilo kakve **tegobe s bubrezima**.
- ima ili je ikada imalo bilo kakve **tegobe s jetrom**.
- ima ili je ikada imalo bilo kakve **tegobe s plućima ili disanjem**, uključujući teškoće u disanju često udružene sa suhim kašljem, nedostatkom zraka i umorom.
- ima ili je ikada imalo bilo kakve **tegobe s probavnim sustavom** kao što je divertikulitis (upaljene vrećice u kolonu) ili metastaze u probavnom sustavu.

Prije nego Vaše dijete počne uzimati Finlee, tijekom i nakon njegovog liječenja, liječnik će provesti preglede radi izbjegavanja komplikacija.

Pregled kože

Finlee može izazvati rak kože. Obično te kožne promjene ostaju lokalne i mogu se ukloniti kirurškim zahvatom, a liječenje lijekom Finlee može se nastaviti bez prekida. Liječnik može pregledati kožu Vašeg djeteta prije i redovito je pregledavati tijekom liječenja.

Pregledavajte kožu Vašeg djeteta jednom mjesečno tijekom liječenja i tijekom 6 mjeseci nakon što ono prestane uzimati ovaj lijek. **Obavijestite liječnika** što je prije moguće ako primijetite bilo kakve promjene na koži Vašeg djeteta kao što je nova bradavica, rana na koži ili crvenkasta kvržica koja krvari ili ne zacjeljuje, ili promjena u veličini ili boji madeža.

Djeca mlađa od 1 godine

Učinci lijeka Finlee u djece mlađe od 1 godine nisu poznati. Stoga se Finlee ne preporuča u toj dobnoj skupini.

Bolesnici stariji od 18 godina

Informacije o liječenju bolesnika starijih od 18 godina koji imaju gliom su ograničeni, stoga bi nastavak liječenja u odrasloj dobi trebao procijeniti liječnik.

Drugi lijekovi i Finlee

Prije početka liječenja obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako Vaše dijete uzima, nedavno je uzelo ili bi moglo uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koji se nabavljaju bez recepta.

Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Finlee ili mogu povećati vjerojatnost pojave nuspojava kod Vašeg djeteta. Finlee također može utjecati na djelovanje nekih drugih lijekova. To uključuje:

- lijekove koji se primjenjuju za sprječavanje trudnoće (kontraceptive) koji sadrže hormone, poput pilula, injekcija ili flastera
- lijekove koji se primjenjuju za sprječavanje zgrušavanja krvi, kao što su varfarin i acenokumarol
- lijekove koji se primjenjuju u liječenju srčanih bolesti, kao što je digoksin
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje gljivičnih infekcija, poput itrakonazola, vorikonazola i posakonazola
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje Cushingove bolesti, poput ketokonazola
- neke lijekove poznate kao blokatori kalcijevih kanala koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka, poput diltiazema, felodipina, nikardipina, nifedipina ili verapamila
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje raka, poput kabazitaksela
- neke lijekove koji se primjenjuju za snižavanje masnoća (lipida) u krvi, poput gemfibrozila
- neke lijekove koji se primjenjuju za liječenje psihičkih poremećaja, poput haloperidola
- neke lijekove poznate kao antibiotici, poput klaritromicina, doksiciklina i telitromicina
- neke lijekove koji se primjenjuju za liječenje tuberkuloze (TBC), poput rifampicina
- neke lijekove koji se primjenjuju za smanjenje razine kolesterola, poput atorvastatina i simvastatina
- neke lijekove poznate kao imunosupresivi, poput ciklosporina, takrolimusa i sirolimusa
- neke lijekove poznate kao protuupalni lijekovi, poput deksametazona i metilprednizolona
- neke lijekove koji se primjenjuju za liječenje HIV infekcije, poput ritonavira, amprenavira, indinavira, darunavira, delavirdina, efavirenza, fosamprenavira, lopinavira, nelfinavira, tipranavira, sakvinavira i atazanavira
- neke lijekove za pomoć sa spavanjem, poput diazepam, midazolama, zolpidema
- neke lijekove koji se koriste za smanjivanje boli, poput fentanila i metadona
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje epileptičnih napada (epilepsije), poput fenitoina, fenobarbitala, primidona, valproatne kiseline ili karbamazepina
- lijekove poznate kao antidepresivi, poput nefazodona i biljnih pripravaka od gospine trave (*Hypericum perforatum*)

Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako Vaše dijete uzima bilo koji od ovih lijekova (ili ako niste sigurni). Liječnik može odlučiti prilagoditi dozu.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

- Ako je Vaše dijete trudno ili mislite da bi moglo biti trudno, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri za savjet prije uzimanja ovog lijeka. Finlee može potencijalno naštetiti nerođenom djetetu.
- Odmah obavijestite liječnika ako Vaše dijete zatrudni za vrijeme uzimanja ovog lijeka.

Dojenje

Nije poznato može li se Finlee izlučiti u majčino mlijeko. Morate obavijestiti liječnika ako Vaše dijete doji ili planira dojiti. Vi, Vaše dijete i liječnik ćete zajednički odlučiti hoće li dijete uzimati Finlee ili dojiti.

Plodnost

Finlee može smanjiti broj spermija i on se možda ne vrati na normalne vrijednosti nakon prestanka uzimanja lijeka Finlee.

Uzimanje lijeka Finlee s trametinib oralnom otopinom: Trametinib može štetno utjecati na plodnost i u muškaraca i u žena.

Prije početka liječenja lijekom Finlee, razgovarajte s liječnikom o tome kako možete povećati mogućnosti Vašeg djeteta da ima djecu u budućnosti.

Kontracepcija

- Ako Vaše dijete može zatrudniti, mora primjenjivati pouzdanu metodu za sprječavanje začeća (kontracepciju) tijekom uzimanja lijeka Finlee u kombinaciji s trametinib oralnom otopinom i najmanje 16 tjedana nakon posljednje doze lijeka Finlee u kombinaciji s trametinibom.
- Lijekovi za sprječavanje začeća koji sadrže hormone (kao što su pilule, injekcije ili flasteri) možda neće u potpunosti djelovati tijekom uzimanja lijeka Finlee u kombinaciji s trametinib oralnom otopinom. Druga učinkovita metoda za sprječavanje začeća se mora primjenjivati kako bi se izbjegao rizik trudnoće tijekom uzimanja ove kombinacije lijekova. Upitajte liječnika ili medicinsku sestru za savjet.

Upravljanje vozilima i strojevima

Finlee može izazvati nuspojave koje mogu utjecati na sposobnost Vašeg djeteta za upravljanje vozilima, vožnju bicikla/romobila, rad na strojevima ili sudjelovanje u drugim aktivnostima koje zahtijevaju opreznost. Ako Vaše dijete ima tegoba s vidom ili se osjeća umorno ili slabo, ili ako osjeća da nema energije, ono mora izbjegavati takve aktivnosti.

Opise tih nuspojava možete pronaći u drugim dijelovima (pogledajte dio 4). Pročitajte sve informacije u ovoj uputi za smjernice.

Razgovarajte s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako Vam nešto nije jasno. Bolest Vašeg djeteta, simptomi i liječenje, također mogu utjecati na sposobnost sudjelovanja u takvim aktivnostima.

Finlee sadrži kalij

Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po najvećoj dnevnoj dozi, tj. zanemarive količine kalija.

Finlee sadrži benzilni alkohol

Ovaj lijek sadrži <0,00078 mg benzilnog alkohola u jednoj tableti za oralnu suspenziju.

Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Obratite se liječniku ili ljekarniku za savjet ako je Vaše dijete trudno ili doji, jer se velike količine benzilnog alkohola mogu nakupiti u tijelu Vašeg djeteta i uzrokovati nuspojave (zване „metabolička acidoza“).

Obratite se liječniku ili ljekarniku za savjet ako Vaše dijete ima bolest jetre ili bubrega, jer se velike količine benzilnog alkohola mogu nakupiti u tijelu Vašeg djeteta i uzrokovati nuspojave (zване „metabolička acidoza“).

3. Kako davati Finlee

Uvijek dajte ovaj lijek Vašem djetetu točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Koliko lijeka dati

Liječnik će odlučiti o točnoj dozi lijeka Finlee na temelju tjelesne težine Vašeg djeteta.

Liječnik može odlučiti da Vaše dijete treba uzimati manju dozu ako dobije nuspojave.

Kako davati lijek

Pročitajte Upute za primjenu na kraju ove upute za detalje kako pripremiti i dati otopinu tableta za oralnu suspenziju.

- Dajte **Finlee dvaput na dan**. Davanje lijeka Finlee u isto vrijeme svaki dan će Vam pomoći da se sjetite dati lijek. Davajte doze lijeka Finlee sa oko 12 sati razmaka. Trametinib oralna otopina se uzima jedanput dnevno. Dajte trametinib oralnu otopinu **ili** s jutarnjom dozom **ili** s večernjom dozom lijeka Finlee.
- Dajte Finlee na prazan želudac, najmanje jedan sat prije ili dva sata nakon obroka, što znači da:
 - nakon što uzme Finlee, Vaše dijete mora pričekati **barem 1 sat** do obroka,
 - nakon obroka, Vaše dijete mora pričekati **barem 2 sata** prije nego što uzme Finlee.
 - po potrebi, majčino mlijeko i/ili dječja hrana može se dati na zahtjev.

Ako date više lijeka Finlee nego što ste trebali

Ako date previše lijeka Finlee, **za savjet se obratite liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri**. Ako je moguće, pokažite im pakiranje lijeka Finlee te ovu uputu o lijeku.

Ako ste zaboravili dati Finlee

Ako ste s propuštenom dozom zakasnili manje od 6 sati, dajte ju čim se sjetite.

Ako s propuštenom dozom kasnite 6 sati ili više od 6 sati, propustite tu dozu. Dajte sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme i dalje nastavite davati Finlee u redovna vremena kao i obično.

Nemojte dati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako Vaše dijete povрати nakon uzimanja lijeka Finlee

Ako Vaše dijete povрати nakon uzimanja lijeka Finlee, nemojte dati drugu dozu sve do sljedeće doze prema rasporedu.

Ako prestanete davati Finlee

Davajte Finlee onoliko dugo koliko to liječnik preporučuje. Nemojte prestati davati ovaj lijek osim ako to nije savjetovao liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite davati ovaj lijek i zatražite hitnu medicinsku pomoć ako Vaše dijete ima neki od sljedećih simptoma:

- iskašljavanje krvi, krv u mokraći, povraćanje sadržaja koji sadrži krv ili nalikuje “talogu kave”, crvenu ili crnu stolicu nalik katranu. Ovo mogu biti znakovi krvarenja.
- vrućicu (temperaturu 38°C ili iznad).
- bol u prsnom košu ili nedostatak zraka, katkad uz vrućicu ili kašalj, Ovo mogu biti znakovi pneumonitisa ili upaljenih pluća (intersticijska bolest pluća).
- zamagljen vid, gubitak vida ili druge promjene vida. Ovo mogu biti znakovi odvajanja mrežnice.
- crvenilo oka, bol u oku, povećana osjetljivost na svjetlo. Ovo mogu biti znakovi uveitisa.
- neobjašnjiva bol u mišićima, grčevi u mišićima ili slabost mišića, tamna mokraća. Ovo mogu biti znakovi rabdomiolize.
- snažna bol u trbuhu. Ovo može biti znak pankreatitisa.
- vrućica, otečene limfne žlijezde, modrice ili kožni osip istovremeno. Ovo mogu biti znakovi stanja kada imunološki sustav stvara previše stanica za borbu protiv infekcije koje može izazvati raznolike simptome (naziva se hematofagocitna limfohistiocitoza).
- crvenkaste mrlje na trupu koje su kružnog oblika ili u obliku mete, sa ili bez mjehurića u sredini, ljuštenje kože, čirevi u ustima, grlu, nosu, na genitalijama i na očima. Ovim ozbiljnim kožnim osipima, koji su opasni po život, mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (Stevens-Johnsonov sindrom), široko rasprostranjen osip, vrućica i povećani limfni čvorovi (DRESS).

Ostale moguće nuspojave

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- omaglica
- kašalj
- proljev, mučnina, povraćanje, zatvor, bol u želucu
- kožne tegobe kao što su osip, osip nalik aknama, suha ili koža koja svrbi, crvenilo kože
- infekcija ležišta nokta
- bol u rukama ili nogama ili zglobovima
- nedostatak energije ili osjećaj slabosti ili umora
- povećanje težine
- povećana razina jetrenih enzima vidljiva u krvnim testovima
- snižena razina bijelih krvnih stanica (neutropenija, leukopenija)
- snižena razina crvenih krvnih stanica (anemija)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- infekcije gornjeg dišnog sustava sa simptomima poput grlobolje i začepljenog nosa (nazofaringitis)
- često mokrenje s osjećajem boli ili pečenja (upala mokraćnog sustava)
- kožne nuspojave uključujući infekciju kože (celulitis), upalu folikula kose u koži, upaljena koža koja se ljušti (generalizirani ekfolijativni dermatitis), bradavičaste izrasline (kožni papilom), zadebljanje površinskih slojeva kože (hiperkeratoza)
- smanjen apetit
- niski krvni tlak (hipotenzija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- nedostatak zraka
- bol u ustima ili ranice u ustima, upala sluznica
- upala masnog sloja ispod kože (panikulitis)
- neuobičajeni gubitak ili prorjeđivanje kose
- crvene, bolne ruke i stopala (sindrom šaka-stopalo)
- grčevi u mišićima
- zimica
- alergijska reakcija (preosjetljivost)
- dehidracija
- tegobe s vidom uključujući zamagljen vid
- smanjena brzina srčanih otkucaja (bradikardija)
- umor, nelagoda u prsima, ošamućenost, palpitacije (smanjena ejekcijska frakcija)
- oticanje tkiva (edem)
- bol u mišićima (mialgija)
- umor, zimica, grlobolja, bol u mišićima ili zglobovima (bolest nalik gripi)
- odstupanja u nalazima vrijednosti kreatin fosfokinaze, enzima koji se uglavnom nalazi u srcu, mozgu i mišićima kostura
- povišenje razine šećera u krvi
- niske razine natrija ili fosfata u krvi
- snižena razina trombocita u krvi (stanica koje pomažu zgrušavanju krvi)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- upala crijeva (kolitis)
- pucanje kože
- noćno znojenje
- prekomjerno znojenje

Uz gore opisane nuspojave, sljedeće nuspojave dosad su prijavljene samo kod odraslih bolesnika, ali se mogu pojaviti i kod djece:

- suha usta
- povećana osjetljivost kože na sunce
- zatajenje bubrega
- dobroćudni tumori kože (akrokordon)
- upalna bolest koja uglavnom zahvaća kožu, pluća, oči i limfne čvorove (sarkoidoza)
- upala bubrega
- proboj (perforacija) želuca ili crijeva
- upala srčanog mišića koja može uzrokovati nedostatak zraka, vrućicu, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu

Prijavljivanje nuspojava

Ako Vaše dijete dobije bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Finlee

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici na bočici i kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Otopinu primijenite najkasnije 30 minuta nakon otapanja tableta.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Finlee sadrži

- Djelatna tvar je dabrafenib. Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 10 mg dabrafeniba u obliku dabrafenibmesilata.
- Drugi sastojci su: manitol (E 421), mikrokristalična celuloza (E 460), krospovidon (E 1202), hipromeloza (E 464), acesulfamkalij (E 950) (pogledajte dio 2.), magnezijev stearat (E 470b), umjetna aroma bobičastog voća (maltodekstrin, propilenglikol [E 1520], umjetne arome, trietilcitrat [E 1505], benzilni alkohol [E 1519] [pogledajte dio 2.]), i koloidni bezvodni silicijev dioksid (E 551).

Kako Finlee izgleda i sadržaj pakiranja

Finlee 10 mg tablete za oralnu suspenziju su bijele do blago žute, okrugle tablete od 6 mm označene s "D" s jedne i "NVR" s druge strane.

Bočice su od bijele plastike s plastičnim navojnim zatvaračima.

Boce također uključuju sredstvo za sušenje na bazi silika gela u malim spremnicima u obliku cilindra. Sredstva za sušenje moraju se držati unutar boce i ne smiju se jesti.

Finlee 10 mg tablete za oralnu suspenziju su dostupne u pakiranjima koja sadrže 1 ili 2 bočice (210 or 420 tableta za oralnu suspenziju) i 2 dozirne čašice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

Proizvođač

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1526, Ljubljana
Slovenija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenija

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Njemačka

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Španjolska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

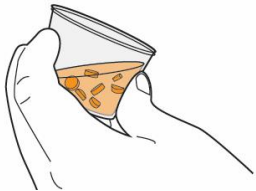
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

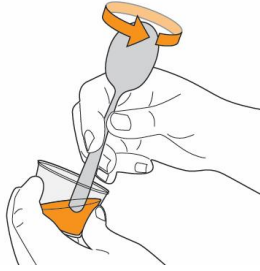

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

UPUTE ZA PRIMJENU

DIO A PRIMJENA UZ DOZIRNU ČAŠICU	
<p>Morate otopiti tablete u vodi prije davanja lijeka Finlee. Slijedite niže upute za otapanje tableta u vodi.</p> <p>Ako Finlee otopina dospije na Vašu kožu, dobro operite to područje sapunom i vodom.</p> <p>Ako Finlee otopina dospije u Vaše oči, dobro ih isperite hladnom vodom.</p> <p>U slučaju prolijevanja, slijedite informacije u dijelu "ČIŠĆENJE PROLIVENE OTOPINE".</p>	
1	
Operite i osušite ruke prije davanja lijeka Finlee.	
2	
Dodajte negaziranu vodu za piće u dozirnu čašicu: <ul style="list-style-type: none">○ Oko 5 ml za 1 do 4 tablete○ Oko 10 ml za 5 do 15 tableta	
3	
Uklonite zatvarač siguran za djecu pritiskom prema dolje i okretanjem suprotno od kazaljke na satu.	
4	
Izbrojite propisani broj tableta u svoju ruku i stavite ih u dozirnu čašicu.	
Bočica sadrži 2 plastična spremnika sa silikagelom za sušenje kako bi tablete ostale suhe.	
Ako spremnici ispadnu, vratite ih u bočicu.	
Nemojte bacati spremnike.	
Zatvorite bočicu zatvaračem. Čuvajte zatvorenu bočicu u kutiji izvan pogleda i dohvata djece.	

<p>5</p> <p>Lagano nagnite dozirnu čašicu i nježno promiješajte s drškom čajne žličice od nehrđajućeg čelika dok se tablete u potpunosti ne otope (to može potrajati 3 minute ili dulje). Otopina će biti zamućeno bijela kada je spremna.</p> <p>Otopinu primijenite najkasnije 30 minuta nakon otapanja tableta.</p>	
<p>6</p> <p>Osigurajte da Vaše dijete popije svu otopinu iz dozirne čašice.</p>	
<p>7</p> <p>Dodajte oko 5 ml negazirane vode za piće u praznu dozirnu čašicu i promiješajte drškom čajne žličice od nehrđajućeg čelika (u dozirnoj čašici će biti ostataka tableta koje može biti teško vidjeti).</p>	
<p>8</p> <p>Osigurajte da Vaše dijete popije i svu ovu otopinu iz dozirne čašice.</p>	
<p>9</p> <p>Za 5 do 15 propisanih tableta: ponovite Korake 7 do 8.</p>	
<p>10</p> <p>Za upute za čišćenje, vidjeti "DIO C".</p>	

DIO B PRIMJENA PUTEM ŠTRCALJKE ZA USTA ILI CJEVČICE ZA HRANJENJE**Najmanja veličina cjevčice za hranjenje:**

Vaša doza	Najmanja veličina
1 do 3 tablete	10 Fr G
4 do 15 tableta	12 Fr G

1

Slijedite Korake 1 do 5 u "DIJELU A" za otapanje tableta, zatim nastavite na Korak 2 u ovom dijelu.

2

Izvacite svu otopinu iz dozirne čašice u štrcaljku kompatibilnu s cjevčicom za hranjenje ili s oralnom primjenom.

3a

Davanje putem štrcaljke za usta: Stavite kraj štrcaljke za usta u usta tako da vrh dodiruje unutarnju stranu jednog obraza.

Polako gurnite klip do kraja kako biste dali punu dozu.

UPOZORENJE: Davanje lijeka Finlee u grlo ili prebrzo pritiskanje klipa može uzrokovati gušenje.



3b

Davanje putem cjevčice za hranjenje: Dozirajte otopinu u cjevčicu za hranjenje prema uputama proizvođača cjevčice za hranjenje.

4

Dodajte oko 5 ml negazirane vode za piće u praznu dozirnu čašicu i promiješajte drškom čajne žličice od nehrđajućeg čelika kako biste oslobodili talog (u dozirnoj čašici će biti ostataka tableta koje može biti teško vidjeti).

5

Izvacite svu otopinu iz dozirne čašice u štrcaljku kompatibilnu s cjevčicom za hranjenje ili s oralnom primjenom.

6	Ubrizgajte otopinu u cjevčicu za hranjenje ili u unutarnju stranu obraza.
7	Ponovite Korake 4 do 6 ukupno 3 puta da biste dali punu dozu.
8	Za upute za čišćenje, vidjeti "DIO C".

DIO C ČIŠĆENJE	
<p>Dozirna čašica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Isperite dozirnu čašicu s vodom odmah nakon doziranja. Nemojte koristiti vruću vodu jer se dozirna čašica može deformirati. • Otrсите višak vode i zatim obrišite čistim papirnatim ručnicima. • Dozirnu čašicu uvijek držite dalje od ostalih kuhinjskih predmeta kako biste izbjegli kontaminaciju. • Ukoliko se Vaše obje dozirne čašice zaprljaju te se ne mogu očistiti samo vodom, obratite se svom ljekarniku za novu dozirnu čašicu. <p>Čajna žličica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ručno operite čajnu žličicu toplom vodom sa sredstvom za pranje suđa ili je operite u perilici za suđe. <p>Štrcaljka za usta</p> <p>Ako se koristi, očistite štrcaljku za usta kako slijedi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Napunite čašu toplom vodom sa sredstvom za pranje suđa. 2. Stavite štrcaljku za usta u čašu s toplom vodom sa sredstvom za pranje suđa. 3. Uvucite vodu u štrcaljku za usta i ponovno je ispraznite 4 do 5 puta. 4. Odvojite klip od cijevi. 5. Isperite čašu, klip i cijev toplom vodom iz slavine. 6. Ostavite klip i cijev na suhoj površini da se osuše na zraku prije sljedeće uporabe. <p>Dozirnu čašicu možete koristiti do 4 mjeseca nakon prve uporabe. Nakon 4 mjeseca, bacite dozirnu čašicu u kućni otpad.</p>	

ČIŠĆENJE PROLIVENE OTOPINE

Slijedite ove korake ako prolijete otopinu lijeka Finlee:

1. Stavite plastične rukavice.
2. Potpuno pokupite otopinu pomoću upijajućeg materijala, kao što su papirnati ručnici natopljeni mješavinom vode i sredstva za dezinfekciju u kućanstvu.
3. Ponovite čišćenje svježim natopljenim upijajućim materijalom najmanje 3 puta dok područje ne bude čisto.
4. Osušite područje papirnatim ručnicima.
5. Bacite sve jednokratne materijale korištene za čišćenje prolivenog u plastičnu vrećicu koja se može zatvoriti.
6. Pitajte ljekarnika kako baciti plastičnu vrećicu.
7. Dobro operite ruke sapunom i vodom.